

LUCAS BELLO

**ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DOS PULMÕES
DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE
DE MEDULA ÓSSEA**

DADOS REFERENTES A 62 NECROPSIAS

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Curso de Pós-Graduação em Medicina
Interna — Mestrado do Setor de Ciências
da Saúde da Universidade Federal do Pa-
raná, como requisito parcial à obtenção do
grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Pasquini

Co-orientador: Prof. Dr. Giovanni Loddo

CURITIBA

1992

Aos meus pais, DIDIO (*in memoriam*) e ELVIRA

que me deram a vida, ensinaram o caminho e
criaram condições para que eu pudesse segui-lo,
minha sincera gratidão.

A ELÊ MARIA, o sonho a tanto aguardado,

postergado pela realização desta obra,
meu agradecimento pelo constante incentivo,
apoio e motivação.

Aos meus irmãos ROMÃO, MÁRCIO E BERTILLA,

minhas cunhadas CLAUDETE e CLOTILDE,
meus sobrinhos MAURÍCIO, MARCELO, CAMILA,
MAÍRA e MAÍSA, com as devidas desculpas pelo
tempo e atenção que lhes foram subtraídos na execução
deste trabalho.

AGRADECIMENTOS:

Ao Prof. Dr. Ricardo Pasquini, Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela ajuda na escolha do tema, pela orientação nesta dissertação e pelo exemplo de seriedade e competência.

Ao Prof. Dr. Giovanni Lódio, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela colaboração na busca e revisão do material aqui apresentado.

Ao Prof. Dr. Roberto Pirajá Moritz Araújo, Coordenador do Mestrado de Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, pelo incentivo e apoio recebidos.

Ao Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho, Chefe do Laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelos ensinamentos em micoses pulmonares e pela ajuda na realização das fotomicrografias deste trabalho.

À Professora Gilka Silva Cartens pela revisão gramatical e lingüística deste trabalho.

Aos Profs. Paulo Afonso Bracarense Costa e Paulo Justiniano Ribeiro Jr., do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio na interpretação dos dados obtidos.

Ao meu sobrinho Maurício do Carmo Bettoni Vidal, pelos ensinamentos e assessoria em informática, indispensáveis na realização deste trabalho.

Aos pacientes estudados, base do presente trabalho, minha gratidão.

Aos médicos e funcionários do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela ajuda recebida durante a execução desta dissertação.

Aos professores e funcionários do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, pela cooperação neste trabalho.

Aos professores e funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio recebido durante a execução desta dissertação.

Ao Prof. Dr. José Carlos Moura Jorge, Chefe do Serviço de Arritmias do Hospital Cajurú da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, pela impressão deste trabalho.

SUMÁRIO:

<u>INTRODUÇÃO</u>	1
<u>OBJETIVOS</u>	6
<u>REVISÃO DA LITERATURA</u>	7
INFILTRADOS PULMONARES.....	7
PNEUMONITE INTERSTICIAL.....	12
PNEUMONITE INTERSTICIAL IDIOPÁTICA.....	14
INFECÇÕES APÓS O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	16
BRONQUIOLITE OBLITERANTE.....	26
LESÕES PULMONARES PRODUZIDAS POR DROGAS.....	30
PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS DE REAÇÕES PULMONARES EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS.....	34
<u>CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	43
CODIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS PULMONARES.....	47
<u>RESULTADOS</u>	55
<u>DISCUSSÃO</u>	92
<u>CONCLUSÕES</u>	104
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	105

LISTA DE TABELAS :

1	Causas de infiltrados pulmonares nos pacientes imunodeprimidos.....	8
2	Época de início das principais complicações pulmonares.....	10
3	Drogas que podem causar lesão pulmonar.....	31
4	Pacientes incluídos no trabalho.....	56
5	Doença de base, fase da doença e regime de condicionamento para o transplante.....	57
6	Correlação entre número de pacientes, variação do dia do óbito, a mediana do dia do óbito e a doença de base.....	59
7	Correlação entre o número de óbitos ocorridos por período e a doença de base.....	62
8	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos encontrados.....	64
9	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com leucemia mielóide aguda.....	66
10	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com leucemia mielóide crônica.....	67
11	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com leucemia linfóide aguda.....	68
12	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com anemia aplástica severa.....	70
13	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com anemia de Fanconi.....	71
14	Correlação entre a época do óbito e os padrões histopatológicos nos pacientes com mielodisplasia.....	72
15	Correlação entre os microorganismos encontrados e a época do óbito.....	73
16	Resultados das culturas para fungos nos fragmentos de pulmão retirados por ocasião da necropsia.....	74
17	Correlação entre os eventos clínicos relevantes ocorridos próximos ao dia do óbito e a época do óbito.....	76
18	Causa imediata do óbito nos 62 pacientes estudados.....	77
19	Correlação entre os padrões histopatológicos encontrados nos pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda como causa do óbito e a doença de base.....	79

LISTA DE FIGURAS:

GRÁFICO:

1	Curva de sobrevivência dos pacientes.....	63
---	---	----

FOTOMICROGRAFIAS:

2	Fungos.....	80
3	Fungos.....	81
4	Dano alveolar difuso.....	82
5	Pneumonia necrotizante.....	83
6	Fungos.....	84
7	Congestão, edema e hemorragia.....	85
8	Bronquite.....	86
9	Citomegalovírus.....	87
10	Citomegalovírus.....	88
11	Fungos.....	89
12	Pneumonia não necrotizante.....	90
13	Hemorragia pulmonar difusa.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS :

AAS : Anemia aplástica severa
AF : Anemia de Fanconi
BPCA : Biopsia pulmonar " a céu aberto "
BPTB : Biopsia pulmonar transbrônquica
LLA : Leucemia linfóide aguda
LMA : Leucemia mielóide aguda
LMC : Leucemia mielóide crônica
MD : Mielodisplasia
Nec.: Necrotizante

RESUMO:

Neste trabalho foram estudadas as necropsias realizadas nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea no período de 15 de outubro de 1979 à 26 de dezembro de 1989. Neste período foram realizados 206 transplantes de medula óssea no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Destes 206 pacientes transplantados, 115 haviam falecido até 31 de dezembro de 1989 sendo que 66 tinham sido submetidos à necropsia. Conseguimos reunir 62 pacientes, que constituem a base deste estudo. Este grupo desenvolveu complicações variadas que culminaram com a morte. Necropsia completa foi realizada e do material anatomopatológico disponível estudamos as alterações morfológicas no parênquima pulmonar. As alterações observadas foram agrupadas segundo uma codificação para os achados anatomopatológicos que criamos. De posse do conjunto de alterações as classificamos em padrões histopatológicos de comprometimento do parênquima pulmonar, segundo uma tabela obtida na literatura e por nós modificada. As complicações pulmonares contribuíram de maneira significativa para o óbito dos pacientes em estudo sendo que a maior parte deles morreu nos primeiros dois meses após o transplante. Nestes óbitos precoces predominaram os padrões histopatológicos de dano alveolar difuso, hemorragia pulmonar difusa e congestão-edema-hemorragia, que são inespecíficos, indicando apenas que os pulmões sofreram injúrias. Em todos os casos foi feita uma busca minuciosa no sentido de identificar agentes causais das alterações observadas porém em apenas 22 pacientes conseguimos identificar microorganismos presentes no parênquima pulmonar e determinando alterações. O encontro de fungos e células infectadas por *Citomegalovírus* em áreas alteradas do parênquima pulmonar permitiu-nos dizer que estes microorganismos foram os responsáveis pelos danos causados. A freqüente presença das complicações pulmonares nos pacientes que apresentavam infecções, doença enxerto contra hospedeiro e rejeição no período que antecedeu ao óbito alerta-nos para a importância da profilaxia destas situações, que possibilitará uma melhoria na sobrevida. Mesmo com a realização da necropsia, muitos pacientes permaneceram sem diagnóstico definitivo das alterações pulmonares, principalmente com relação aos fatores etiológicos. Devido à importância do comprometimento pulmonar nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, estudos posteriores devem ser implementados para um melhor entendimento e tratamento das complicações pulmonares.

INTRODUÇÃO:

As pesquisas iniciais com transplante de medula óssea foram realizadas no início da década de 50 quando pesquisadores submeteram camundongos e cobaias à doses quase letais de irradiação corporal total. A sobrevivência destes animais foi possível graças a infusão, após a irradiação, de células da medula óssea de animais da mesma espécie (THOMAS, 1987).

As experiências pioneiras abriram caminho para novas pesquisas que permitiram o transplante de medula óssea entre seres humanos (WEIDEN et al., 1984). Dos trabalhos iniciais até o final da década de 60 foram relatados pouco mais de 200 transplantes de medula óssea na literatura médica mundial (BORTIN e RIMM, 1986).

Considerado inicialmente como procedimento experimental e com resultados desanimadores, o transplante de medula óssea reservava-se apenas aos pacientes portadores de doenças hematológicas em fase terminal e que não respondiam aos tratamentos convencionais (BORTIN e RIMM, 1986).

As complicações e os fracassos observados nos primeiros pacientes submetidos ao transplante de medula óssea fizeram com que as atividades correlatas obtivessem grandes progressos. Imunologia, citologia, genética, histopatologia, farmacologia e bacteriologia, dentre outras, experimentaram

sensíveis incrementos (GALE, 1983).

Resultados mais animadores, inclusive com percentuais significativos de cura em algumas situações, fizeram com que aumentasse a credibilidade no transplante de medula óssea (KADOTA e SMITHSON, 1984; BORTIN e RIMM, 1986; THOMAS, 1987). O transplante de medula óssea, a partir da década de 80, deixa de ser um procedimento experimental e dedicado apenas aos casos de doença avançada e que não respondiam à terapia convencional (ENGELHARD et al., 1986). Um número cada vez maior de pacientes e em fases mais iniciais das suas doenças começou a ser referido aos centros de transplante de medula óssea (BORTIN e RIMM, 1986; THOMAS, 1987; ASCENSAO et al., 1986; GALE, 1986).

Conforme os relatos do International Bone Marrow Transplantation Registry (BORTIN e RIMM, 1989), a partir da década de 80, o número de transplantes de medula óssea realizados bem como o número dos centros de transplante aumentaram significativamente em todo o mundo.

Na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná o primeiro transplante de medula óssea foi realizado em outubro de 1979. Do transplante inicial até o momento foram realizados cerca de 400 transplantes de medula óssea.

As complicações pulmonares são muito comuns nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, podendo ocorrer antes, logo após ou meses após o transplante (KROWKA et al., 1985) e contribuindo de maneira significativa para uma maior mortalidade.

Mesmo antes do transplante de medula óssea os pacientes podem apresentar alterações pulmonares causadas pela própria doença de base, pelo tratamento da mesma ou pelo regime de condicionamento para o transplante. Os pulmões podem sofrer alterações provocadas por drogas utilizadas no período pré-transplante, principalmente pelas drogas citotóxicas usadas para o tratamento da doença de base apresentada pelo paciente (COOPER et al.; 1986).

Estudando 81 episódios de pneumonite intersticial que ocorreram em 130 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, CORDONNIER e colaboradores (1986) constataram que a imunodeficiência prévia, o regime de condicionamento, a transfusão de granulócitos e a doença enxerto contra hospedeiro foram os mais importantes fatores associados à maior incidência de pneumonite intersticial.

Condicionamento com irradiação corporal total, idade e sorologia positiva para *Citomegalovírus* antes do transplante de medula óssea constituem fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonite intersticial nos pacientes transplantados (TUTSCHKA, 1987).

Nos pacientes portadores de anemia aplástica severa observa-se maior incidência de complicações pulmonares e menor sobrevida naqueles que receberam muitas transfusões (KROWKA et al., 1985).

PASQUINI e FERREIRA (1988) observaram que a rejeição ocorre com maior freqüência nos portadores de anemia aplástica severa que foram politransfundidos.

PASQUINI (1991) estudou 108 pacientes portadores de anemia aplástica severa que foram submetidos ao transplante de medula óssea e constatou que no grupo que recebeu menos de 15 transfusões a sobrevida foi maior. Deste grupo, 95% dos tratados com ciclosporina e methotrexate eram sobreviventes de longo prazo.

Durante o condicionamento e no período que se segue ao transplante os pacientes apresentam alterações nos seus mecanismos de defesa. Há diminuição do número de fagócitos circulantes, destruição de barreiras anatômicas, incluindo a mucosa respiratória, alterações em outros reflexos fisiológicos e na imunidade (SHELHAMER, 1991).

Nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea a imunidade está comprometida pela doença de base, pelo condicionamento e pela presença de doença enxerto contra hospedeiro (PASQUINI, 1991). O rompimento da barreira cutâneo-mucosa, a granulocitopenia, a imunodeficiência humoral e celular contribuem para a grande incidência de infecções nestes pacientes.

Após o transplante o sistema imune se regenera num período que pode variar de meses a anos (SHELHAMER, 1991) desde que não ocorra rejeição ou doença enxerto contra hospedeiro.

Doenças pulmonares são muito comuns nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, ocorrendo em cerca de 40 a 60% dos casos (KROWKA et al., 1985; MEYERS et al., 1982) e contribuindo de maneira significativa para o óbito. As alterações clínicas e radiológicas são geralmente inespecíficas tornando necessário o uso de outros recursos para o adequado diagnóstico das complicações pulmonares (SHELHAMER, 1991).

PASQUINI e FERREIRA (1988) relataram que o óbito dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea se deve a três causas principais: rejeição, infecção e doença enxerto contra hospedeiro.

O freqüente comprometimento pulmonar observado nos pacientes submetidos ao transplante de medula e a necessidade de melhor entendimento das alterações pulmonares motivaram a realização deste trabalho.

Sendo as complicações pulmonares responsáveis, em parte, pela morbidade e mortalidade do transplante de medula óssea, o melhor entendimento das suas causas e mecanismos por certo contribuirá para amenizá-las e influenciar nos resultados finais.

OBJETIVOS:

1. Estudar as alterações morfológicas do parênquima pulmonar dos pacientes que receberam transplante de medula óssea e foram submetidos à necropsia.

2. Agrupar as alterações encontradas tentando classificá-las de acordo com os padrões histopatológicos de alterações pulmonares previamente descritos na literatura por outros autores.

3. Determinar a incidência e importância das alterações pulmonares nos pacientes estudados.

4. Procurar identificar, sempre que possível, os fatores causais das alterações encontradas.

5. Comparar os resultados obtidos com os descritos na literatura médica mundial.

REVISÃO DA LITERATURA:

INFILTRADOS PULMONARES:

Dentre as complicações que podem ocorrer após o transplante de medula óssea merecem destaque, pelas elevadas taxas de morbidade e mortalidade, as complicações pulmonares (ENGELHARD et al., 1986; KROWKA et al., 1985; CORDONNIER et al., 1986; WATSON, 1983; RUBIN E TOLKOFF-RUBIN, 1989; SULLIVAN, 1989; TUTSCHKA, 1987).

O aparecimento de infiltrados pulmonares nos pacientes imunodeprimidos, e em particular nos transplantados, traz consigo grande preocupação no sentido de se obter um diagnóstico etiológico preciso e rápido para que as medidas terapêuticas necessárias sejam efetuadas da melhor maneira e com a menor brevidade possível (ENGELHARD et al., 1986; WATSON, 1983; KROWKA et al., 1985; RUBIN E TOLKOFF-RUBIN, 1989).

Nem sempre os infiltrados pulmonares são indicativos de infecção visto que uma série de outras situações clínicas podem cursar com infiltrados pulmonares (CHURG, 1988). Embolia gordurosa (LIPTON et al., 1987) e doença veno oclusiva pulmonar (HACKMAN et al., 1989) são descritas como causas

pouco freqüentes de infiltrados pulmonares em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. A tabela 1, elaborada por CHURG (1988), mostra as diversas causas de infiltrados pulmonares nos pacientes imunodeprimidos.

TABELA 1:

**CAUSAS DE INFILTRADOS PULMONARES NOS
PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS
(CHURG, 1988)**

Infecções por: bactérias, vírus, fungos,
protozoários e helmintos.

Edema

Hemorragia

Embolismo

Infarto

Radiação

Toxicidade de drogas

Reações transfusionais

Neoplasias

Doenças do colágeno associadas

Combinação de fatores

De acordo com a época do aparecimento das complicações pulmonares pode-se ter uma noção, baseada nos dados da literatura, da etiologia mais provável. A tabela 2, elaborada por KROWKA e colaboradores (1985), mostra a associação entre as manifestações pulmonares e o número de meses após o transplante de medula óssea em que elas se manifestam.

A necessidade do diagnóstico rápido e específico torna necessária a utilização de várias técnicas na tentativa de identificar o agente causal. Sorologia, pesquisa direta ou cultura nos materiais obtidos através da expectoração, punção transtraqueal, punção torácica transcutânea, broncoscopia e lavado broncoalveolar têm sido utilizados (JAFFE e MAKI, 1981; CRAWFORD et al., 1989; MILBURN et al., 1987; SPRINGMEYER et al., 1982; SPRINGMEYER et al., 1986) . Como o rendimento destes métodos deixa a desejar por vezes se faz necessária biopsia pulmonar por toracotomia para estabelecer-se um diagnóstico definitivo (CRAWFORD et al., Nov. 1988; SHORTER et al., 1988; HACKMAN, 1984).

MILBURN e colaboradores (1987) estudaram 40 episódios de pneumonite em 30 pacientes que receberam transplante alógeno. Em todos os casos foram realizados broncofibroscopia e lavado broncoalveolar. Diagnóstico positivo pôde ser obtido em 32 casos (80% de positividade).

Os melhores resultados, em termos de diagnóstico, têm sido obtidos através de biopsias realizadas por via endoscópica (biopsia pulmonar transbrônquica - BPTB) ou por toracotomia (biopsia pulmonar "a céu aberto" - BPCA).

Na literatura os autores divergem sobre qual o melhor tipo de biopsia a ser empregado (CRAWFORD et al., Nov. 1988; CRAWFORD et al., 1989; SHORTER et al., 1988; SPRINGMEYER et al., 1982; JAFFE e MAKI, 1981).

CHURG (1988) analisando 8 séries de BPTB e 8 de BPCA realizadas em pacientes imunodeprimidos, comparou o potencial de diagnóstico específico dos dois métodos. Em 240 BPTB apresentadas em 8 séries por diferentes autores, 85 (35%) deram diagnóstico específico e 155 (65%) inespecífico. Dos 85 casos com diagnóstico específico, 64 foram de infecção, correspondendo a 75% dos casos de diagnóstico específico e a 27% do total das BPTB realizadas. Nas 8 séries de BPCA, também de autores diferentes, 346 biopsias foram analisadas; em 210 (61%) foram obtidos diagnósticos específicos e em 136 (39%) diagnósticos inespecíficos. Dos casos com diagnóstico específico, 135 apresentavam infecção, representando 64% dos diagnósticos específicos e 39% do total de BPCA realizadas.

Em virtude das elevadas taxas de morbi-mortalidade associadas aos procedimentos diagnósticos mais invasivos, persiste a discussão sobre a real necessidade do diagnóstico preciso ou tratamento empírico, e no caso de buscar-se o diagnóstico preciso, qual ou quais os métodos mais indicados (KROWKA et al., 1985; HACKMAN, 1984; TUTSCHKA, 1987).

PNEUMONITE INTERSTICIAL:

A pneumonite intersticial é uma síndrome caracterizada por dispnéia, tosse não produtiva, hipoxemia arterial e infiltrados pulmonares demonstráveis radiologicamente (WINGARD et al., 1988; WEINER et al., 1986).

Costumam ocorrer de 2 a 6 semanas após o transplante de medula óssea, cursando com insuficiência respiratória progressiva, em geral necessitando de ventilação mecânica e determinando o óbito em cerca de 50-75% dos pacientes acometidos (GALE, 1985).

São conseqüências de dano ao epitélio alveolar ou às células endoteliais e costumam apresentar características histopatológicas de dano alveolar difuso (CHURG, 1988).

Na análise histopatológica observa-se que as alterações predominam no interstício pulmonar, contrastando com as pneumonias bacterianas em que as mudanças são predominantemente intra-alveolares (HACKMAN, 1984).

As alterações apresentam-se em vários estádios, apresentando graus variáveis de necrose do epitélio alveolar, edema ou hemorragia intra-alveolar, membranas hialinas, proliferação de pneumócitos tipo II com hiperplasia do epitélio alveolar, acúmulo intra-alveolar de macrófagos, fibrose intra-alveolar ou intersticial (CRAWFORD et al., Nov. 1988;

HACKMAN, 1984).

Considera-se que a imunodeficiência prévia, a doença hematológica subjacente, o uso de quimioterápicos e transfusões antes do transplante, o regime de condicionamento, a transfusão de granulócitos, a doença enxerto contra hospedeiro e as drogas usadas na sua prevenção ou tratamento sejam os fatores mais importantes associados com aumento na incidência desta complicação pulmonar (BORTIN et al., 1982; CORDONNIER et al., 1986; WEINER et al., 1986; KROWKA et al., 1985).

As pneumonites intersticiais podem ser produzidas por bactérias, fungos, vírus ou uma associação de vários fatores (CORDONNIER et al., 1986). As pneumonites intersticiais produzidas por causas diversas das infecções bacterianas e fúngicas são as principais complicações nos pacientes submetidos ao transplante alogênico (VALTEAU et al., 1988).

As pneumonites intersticiais podem ser produzidas por infecção exógena ou por reativação de infecção endógena, precipitada pela imunodepressão induzida pelo transplante ou pela ocorrência da doença enxerto contra hospedeiro (GALE, 1985).

O *Citomegalovírus* é o mais freqüente e o mais virulento organismo associado com pneumonite intersticial, chegando a mais de 90% de mortalidade (KROWKA et al., 1985).

PNEUMONITE INTERSTICIAL IDIOPÁTICA:

Diz-se que a pneumonite intersticial é idiopática quando a pesquisa de microorganismos ou outro agente causal for negativa ou quando o paciente não foi investigado (VALTEAU et al., 1988).

CORDONNIER e colaboradores (1986) pensam que os casos não investigados, bem como aqueles investigados por procedimentos endobrônquicos, sem exame de tecido pulmonar, devem ser separados dos casos idiopáticos, sendo então chamados de pneumonite de causa indeterminada.

Apesar do lavado broncoalveolar não poder, no momento, estabelecer o diagnóstico de pneumonite intersticial idiopática, CORDONNIER e colaboradores (1986) acreditam que nos próximos anos marcadores imunológicos ou o estudo de componentes bioquímicos do lavado broncoalveolar poderão estabelecer um diagnóstico, não necessitando de toracotomia.

Dos casos de pneumonite intersticial, cerca de 50% deles são ditos idiopáticos (VALTEAU et al., 1988; WINGARD et al., 1988).

Tanto a incidência da pneumonite intersticial quanto da pneumonite intersticial idiopática é maior nos pacientes submetidos a transplante alogênico do que nos submetidos ao auto-transplante. Contribui para a maior incidência no pri-

meiro grupo a ocorrência da doença enxerto contra hospedeiro, a imunodeficiência mais pronunciada no período pós-transplante e o uso de irradiação pulmonar (VALTEAU et al., 1988).

Nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, a incidência de pneumonite intersticial é menor nos que apresentavam anemia aplástica do que nos que foram transplantados por apresentarem leucemia (WEINER e DICKE, 1987).

INFECÇÕES APÓS O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA:

A terapia imunossupressora necessária para evitar a rejeição do enxerto pelo hospedeiro leva a um risco maior de infecções, principalmente oportunistas, potencialmente fatais (GALE, 1985; CORDONNIER et al., 1986; TUTSCHKA, 1987; SALE e HACKMAN, 1984).

Uma dificuldade no manejo dos pacientes transplantados é o adequado equilíbrio entre a imunossupressão, a rejeição e a infecção, as quais estão intimamente relacionadas (GALE, 1985; ENGELHARD et al., 1986). Necessidade de maior imunossupressão para se evitar rejeição traz consigo risco aumentado de infecções. De outra maneira, a utilização de pequena imunossupressão dificulta a ocorrência de infecções, porém, favorece a ocorrência da rejeição (RUBIN e TOLKOFF-RUBIN, 1989).

A escolha criteriosa do doador; o preparo adequado do receptor; o manejo adequado da terapia imunossupressora, de uma maneira prevenindo a rejeição, e de outra, não permitindo o aparecimento das infecções oportunistas, assim como o diagnóstico rápido e tratamento imediato das infecções (RUBIN E TOLKOFF-RUBIN, 1989; SPRINGMEYER et al., 1986) foram progressos conseguidos nas últimas décadas que permitiram melhorar a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante de medula

óssea (ENGELHARD et al., 1986; GALE, 1985; WEINER et al., 1986; SULLIVAN, 1989).

O risco de infecções, principalmente as oportunistas, nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, depende da interação entre o estado de imunossupressão e a exposição aos agentes causais das infecções (PAULIN et al., 1987). O grau de imunossupressão depende de vários fatores tais como : tipo, dose, início e duração do tratamento com imunossupressores, citorredução da medula óssea induzida pela irradiação corporal total, presença de granulocitopenia, alterações nas barreiras cutâneo-mucosas, fatores metabólicos (uremia e hiperglicemia), estado nutricional e o efeito imunomodulador de alguns vírus, como o *Citomegalovírus* por exemplo (RUBIN E TOLKOFF-RUBIN, 1989; ENGELHARD et al., 1986).

ENGELHARD e colaboradores (1986) referem como fatores favoráveis ao desenvolvimento das infecções nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea a neutropenia prolongada (acima de três semanas), a falha na "pega", idade "avançada" do paciente, transplante de medula contaminada, infecções latentes no hospedeiro, infecções na comunidade, condicionamento, emprego de catéteres endovenosos e a presença de doença enxerto contra hospedeiro.

INFECÇÕES BACTERIANAS:

Nas primeiras duas a quatro semanas após o condicionamento para o transplante de medula óssea ocorre profunda neutropenia (menos de 500 neutrófilos por microlitro) respon-

sável pela grande susceptibilidade que estes pacientes apresentam às infecções bacterianas, fúngicas e outras (SALE e HACKMAN, 1984; ENGELHARD et al., 1986). Entre os patógenos encontramos os organismos pertencentes à flora habitual do paciente, acrescidos de outros, adquiridos durante as hospitalizações. *Staphylococcus epidermidis* é um dos patógenos mais comuns, freqüentemente associado às infecções relacionadas ao uso de catéteres venosos centrais (ENGELHARD et al., 1986).

Os microorganismos capazes de produzir infecção pulmonar atingem os pulmões através da árvore traqueobrônquica, por via sanguínea ou disseminação por contigüidade a partir de uma infecção mediastínica, infra-diafragmática ou de parede torácica (FRASER et al., 1989).

Apesar das possibilidades de interação entre estes mecanismos, cada um deles possui características próprias, que podem ser reconhecidas rádio e histologicamente (FRASER et al., 1988), sendo importantes na determinação da etiologia do processo e na orientação terapêutica. Porém, nos imunocomprometidos os padrões de acometimento são muito diversificados, nem sempre permitindo suspeitar-se do agente etiológico a partir das manifestações clínico-radiológicas.

A criação de unidades específicas para receber o paciente transplantado, dotadas de equipes especializadas e cuidados adequados, procurando manter o ambiente e o paciente longe dos microorganismos, resultou numa diminuição do número de infecções no período imediatamente após o transplante (WEIDEN et al., 1984). Também tem contribuído na diminuição das infecções bacterianas o uso de antibióticos de largo es-

pectro após o transplante (ENGELHARD et al., 1986). Mesmo com todos estes cuidados 75% dos pacientes transplantados apresentam evidências de infecção no primeiro ano após o transplante (RUBIN E TOLKOFF-RUBIN, 1989).

CITOMEGALOVÍRUS:

Nos pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea o agente mais freqüente e mais virulento nas infecções pulmonares é o *Citomegalovírus*. Taxas elevadas de mortalidade estão associadas às infecções pulmonares pelo *Citomegalovírus*, alcançando cifras superiores a 90% (MEYERS et al., 1982).

A infecção pelo *Citomegalovírus* pode ser adquirida por contato interpessoal, pelo recebimento de hemoderivados ou pelo transplante de órgãos (CYTOMEGALOVIRUS, 1989; ZAIA et al., 1987). A pneumonite pelo *Citomegalovírus* pode surgir de uma infecção exógena ou de reativação de infecção endógena latente (ZAIA et al., 1987), ocorre em geral do segundo ao sexto mês após o transplante de medula óssea (KROWKA et al., 1985) e pode coexistir com as produzidas por outros agentes, sendo o *Pneumocystis carinii* o mais freqüentemente encontrado (COLBY et al., 1991).

Pessoas adultas em gozo de boa saúde na maioria das vezes atravessam uma infecção pelo *Citomegalovírus* sem exibir sintomas, porém, nas pessoas imunocomprometidas a doença assume um curso grave, afetando principalmente os pulmões, fígado e olhos. Pacientes submetidos ao transplante de ór-

gãos, principalmente de medula óssea, rim e coração, apresentam maior risco de serem acometidos (GRUNDY et al., 1987) principalmente quando desenvolvem doença enxerto contra hospedeiro (MILLER et al., 1986).

MEYERS e colaboradores (1982), analisando uma série de 625 transplantes de medula óssea (525 alogênicos e 100 singênicos) constataram uma incidência de 16% de infecções pelo *Citomegalovírus* no grupo dos alogênicos e 0% no outro grupo.

WATSON (1983) observou que a infecção pulmonar pelo *Citomegalovírus* ocorreu com maior freqüência nos leucêmicos do que nos portadores de anemia aplástica.

Infiltrado reticulonodular difuso, radiologicamente demonstrável, é o padrão usual da infecção pelo *Citomegalovírus*; sendo mais evidente nas regiões corticais dos pulmões. Consolidação dos espaços aéreos, produzindo um aspecto acinar também pode ser observada, porém, não tão proeminente como quando produzida pelo *Pneumocystis carinii*, do qual deve-se fazer o diagnóstico diferencial (FRASER et al., 1989). O lavado broncoalveolar com coleta de material para pesquisa direta e cultura colabora para o diagnóstico (CRAWFORD et al., Feb. 1988).

As alterações histopatológicas são muito variadas. As inclusões celulares podem estar presentes em células ocasionais (aspecto focal) ou distribuídas difusamente pelo parênquima pulmonar (aspecto miliar) (BESCHORNER et al., 1980). Nos pacientes imunocomprometidos nem sempre a presença de *Citomegalovírus* nos pulmões se associa com evidências histológicas de doença em atividade (MACASAET et al., 1975;

SMITH et al., 1975).

O acometimento dos pulmões pode se fazer de forma nodular ou difusa. O mais freqüente é o encontro de nódulos múltiplos, pequenos (1 a 15 milímetros), hemorrágicos, bem definidos, distribuídos aleatoriamente pelos pulmões, entremeados por áreas relativamente normais (COLBY et al., 1991). Na forma difusa a maioria do parênquima pulmonar está afetada, exibindo características de dano alveolar difuso ou de pneumonite intersticial (THURLBECK, 1988). O padrão nodular é resultante da disseminação hematogênica, e o padrão difuso de infecção pulmonar endógena ou simplesmente uma extensão do envolvimento da forma nodular (FRASER et al., 1989).

Independente da forma de apresentação as células com as inclusões virais são facilmente identificadas nas áreas anormais, isoladas ou agrupadas, acompanhadas por hemorragia intra-alveolar, edema, deposição de fibrina, restos celulares, processo inflamatório agudo-crônico, membrana hialina e infiltrado intersticial monomorfonuclear (COLBY et al., 1991).

As células infectadas pelo *Citomegalovírus* são típicas e sua presença é diagnóstica da infecção pelo *Citomegalovírus*, não necessariamente representando doença (ZAIA et al., 1987; MACASAET et al., 1975).

As inclusões são vistas geralmente nas células de revestimento alveolar, mas também podem ser vistas nas células epiteliais, que mostram-se aumentadas, tendo cerca de 30 a 50 micrômetros de diâmetro (SMITH et al., 1975). Quando coradas pela hematoxilina e eosina, as células infectadas apresentam inclusões basofílicas intracelulares, homogêneas, arredonda-

das ou ovaladas, que preenchem a maior parte do núcleo do qual são separadas por um halo dando o aspecto de núcleo "em olho de coruja" (COLBY et al., 1991). Além das inclusões nucleares podem aparecer inclusões intra-citoplasmáticas, que são pequenas, múltiplas e basofílicas.

INFECÇÕES FÚNGICAS:

Os pacientes submetidos ao transplante de medula óssea apresentam risco aumentado de adquirir infecção fúngica oportunística nas primeiras 3 a 6 semanas após o transplante principalmente em virtude da neutropenia prolongada e da quebra das barreiras mucocutâneas (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

A maioria das micoses oportunísticas ocorre nos dois primeiros meses após o transplante de medula óssea, podendo também ocorrer em outras épocas, principalmente nos pacientes que usam corticoesteróides em altas doses e nos que desenvolvem doença enxerto contra hospedeiro (SHELHAMER, 1991).

Entre os fatores que favorecem o aparecimento de infecção fúngica encontramos o uso de corticoesteróides e outras drogas imunossupressoras, o uso de antimicrobianos de amplo espectro, irradiação e catéteres (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

As micoses pulmonares que ocorrem nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea são semelhantes às encontradas nos pacientes leucêmicos e nos que recebem transplante de órgãos, sendo a aspergilose e a candidose as infecções mais comuns (WARNOCK e RICHARDSON, 1991), com altas ta-

xas de mortalidade e freqüentemente diagnosticadas somente após o óbito (SHELHAMER, 1991).

A Candidose pulmonar pode se desenvolver a partir de infecção orofaríngea ou ser resultante da disseminação hematogênica de foco extrapulmonar. O diagnóstico é difícil porque as manifestações clínicas e radiológicas são inespecíficas. O encontro do fungo no lavado broncoalveolar não estabelece o diagnóstico de certeza, que só pode ser feito através da biopsia pulmonar com a demonstração do fungo no tecido ou em cultivo sendo *Candida albicans* a espécie predominante (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

Apesar do grande número de espécies de *Aspergillus* descritas, apenas um pequeno número é responsável pelas infecções pulmonares, sendo o *Aspergillus fumigatus* o mais freqüentemente encontrado (FRASER et al., 1989). A via inalatória é o principal mecanismo de aquisição destes fungos, tanto é que nos hospitais que dotaram suas unidades de transplante com filtros de ar adequados, a incidência de aspergilose pulmonar diminuiu (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

A aspergilose pulmonar invasiva é a forma mais encontrada nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, sendo os achados de infartos hemorrágicos ou pneumonia necrotizante os mais habituais (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

O termo hialohifomicose designa os casos de micose causadas pelo gênero *Fusarium*, *Penicillium* e outros. Nos tecidos afetados estes fungos têm a forma de hifas hialinas e septadas.

Feohifomicose designa os casos onde os fungos que estão em parasitismo apresentam estruturas pigmentadas em mar-

rom, como por exemplo os do gênero *Alternaria*, *Exserohilum*, *Curvularia* e outros. Este termo foi criado para diferenciar estes fungos das espécies pertencentes ao grupo causador de cromoblastomicose (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

OUTRAS INFECÇÕES:

Pneumonias produzidas pelo *Pneumocystis carinii* ocorriam em cerca de 10% dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea antes da utilização de quimioprofilaxia de rotina com sulfametoxazol e trimetoprim (SHELHAMER, 1991). Atualmente são vistas quase que exclusivamente nos pacientes que, por reação alérgica ou outros motivos, não receberam a profilaxia medicamentosa (KROWKA et al., 1985).

Além do Citomegalovírus outros vírus têm sido encontrados como causadores de infecção pulmonar nos paciente submetidos ao transplante de medula óssea (MEYERS et al., 1982). SHELHAMER (1991) relata que nos primeiros três meses após o transplante de medula óssea, 5% das infecções são causadas pelo Adenovírus. KROWKA e colaboradores (1985) também constataram que as infecções virais predominam nas primeiras semanas após o transplante de medula óssea; 7% das infecções pulmonares por eles estudadas foram produzidas pelo *Herpes simplex vírus* ou pelo *Varicella zoster vírus*.

O vírus respiratório sincicial é um agente causador de infecções respiratórias nos latentes, nas crianças abaixo de 2 anos e nos imunocomprometidos (BATES, 1989). É mais frequente no inverno e pode produzir epidemias institucionais

como a que ocorreu durante o ano de 1991 no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Naquela ocasião foram observados 7 casos de pneumonite intersticial causadas pelo vírus respiratório sincicial. O diagnóstico do vírus foi feito por imunofluorescência no material obtido através de lavado broncoalveolar. Os 7 pacientes morreram e o vírus foi o responsável direto pelo óbito em 5.

Infecções pulmonares produzidas por Micobactérias, *Scopulariopsis* (NEGLIA et al., 1987), *Clamidia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Legionella* (BENZ-LEMOINE et al., 1991), *Histoplasma capsulatum* (PETERSON et al., 1986) e outros microorganismos pouco comuns têm sido descritas, ocasionalmente, em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (KROWKA et al., 1985; SHELHAMER, 1991).

BRONQUIOLITE OBLITERANTE:

De maneira geral a resposta inflamatória das vias aéreas se comporta como a que ocorre em qualquer outro órgão, a fase inicial exudativa é seguida pela fase de proliferação e reparação (FRASER et al., 1988). A incapacidade de eliminar o exudato intra-luminal resulta na oclusão da luz das vias aéreas e a organização destes exudatos produz massas polipóides de tecido fibroblástico de granulação que obliteram a luz das vias aéreas (THURLBECK, 1988).

A capacidade do epitélio regenerar-se e manter-se relativamente intacto pode ser o fator determinante para impedir a organização do exudato e a possibilidade de obliteração (COLBY, 1991). Reação inflamatória severa com organização do exudato presente no interior das vias aéreas resulta no quadro de bronquiolite obliterante (THURLBECK, 1988).

ROCA e colaboradores (1982) descreveram um caso de doença enxerto contra hospedeiro, forma crônica, com obstrução das vias aéreas e que determinou a morte do paciente. A partir deste relato outros casos de bronquiolite obliterante em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea foram publicados na literatura (RALPH et al., 1984; WYATT et al., 1984; HOLLAND et al., 1988; SULLIVAN e SHULMAN, 1989). A forma crônica da doença enxerto contra hospedeiro, principal-

mente quando associada a baixos níveis séricos de imunoglobulina G, é um fator de risco para o desenvolvimento de bronquiolite obliterante (HOLLAND et al., 1988). Aproximadamente 15% dos pacientes com doença enxerto contra hospedeiro forma crônica desenvolvem bronquiolite obliterante (SULLIVAN E SHULMAM, 1989).

WYATT e colaboradores (1984), descreveram achados de tosse, dispnéia e sibilância com moderada a severa obstrução das vias aéreas em oito pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e que desenvolveram doença enxerto contra hospedeiro. Desse grupo três apresentavam anemia aplástica, desenvolveram doença aguda do enxerto contra hospedeiro e tiveram resolução dos sintomas. Cinco pacientes, portadores de leucemia mielóide crônica, tiveram quadro mais grave de doença enxerto contra hospedeiro e não obtiveram melhora dos sintomas respiratórios, sendo que dois deles morreram.

RALPH e colaboradores (1984) descreveram quatro pacientes que apresentaram doença enxerto contra hospedeiro seguida por obstrução rapidamente progressiva das vias aéreas entre 9 e 24 meses após o transplante de medula óssea. A inexistência de doenças pulmonares prévias e a concomitância de doença enxerto contra hospedeiro nos pacientes por eles estudados sugerem que a obstrução das vias aéreas seja causada por mecanismos imunológicos ou como consequência da imunodepressão provocada pelo doença enxerto contra hospedeiro.

A ocorrência de bronquiolite obliterante nas doenças reumáticas (GEDDES et al., 1977) e nos pacientes que desenvolvem doença enxerto contra hospedeiro após terem sido

submetidos ao transplante de medula óssea (RALPH et al., 1984; WYATT et al., 1984) sugerem a participação de fatores imunológicos no desenvolvimento da obstrução das vias aéreas.

EPLER e colaboradores (1985), revisando um grande número de pacientes com bronquiolite obliterante idiopática, perceberam um grupo que, diferentemente das outras formas de bronquiolite obliterante pareciam não apresentar obstrução irreversível das vias aéreas e apresentavam melhor prognóstico. Esta nova situação foi denominada de bronquiolite obliterante - pneumonia em organização. As alterações anátomo-patológicas são semelhantes, porém, a diferença principal entre a bronquiolite obliterante - pneumonia em organização e a bronquiolite obliterante idiopática, é a possibilidade de que a primeira seja desencadeada a partir de um foco pneumônico enquanto que a segunda origina-se de agressão pulmonar difusa.

Dispneia progressiva e sibilância são as manifestações clínicas mais encontradas nos casos de bronquiolite obliterante. Na radiografia de tórax são observados sinais de hiperinsuflação pulmonar (FRASER et al., 1988). Os testes de função pulmonar mostram diminuição da capacidade vital e do volume expiratório forçado no primeiro segundo com aumento do volume residual e da capacidade pulmonar total (LINK et al., 1986). Na análise histopatológica observa-se intenso infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos nos bronquíolos e ocasionalmente nos pequenos brônquios, por vezes com ruptura do epitélio; massas polipóides intraluminais de células inflamatórias e fibroblastos podem levar à obliteração completa da luz das vias aéreas (COLBY et al., 1991).

A incidência e severidade das alterações histopatológicas nos pacientes que apresentavam doença enxerto contra hospedeiro fez BESCHORNER e colaboradores (1978) descreverem-nas como manifestações pulmonares da doença enxerto contra hospedeiro.

LESÕES PULMONARES PRODUZIDAS POR DROGAS:

Os pulmões possuem condições para manter a homeostasia entre as reações inflamatórias e os mecanismos de defesa que podem ser afetadas por agentes exógenos, como o uso de certas drogas por exemplo. (FRASER et al., 1991)

Cada vez mais são identificadas drogas, rotineiramente usadas na prática médica, capazes de produzir alterações nos pulmões. Cooper e colaboradores (1986) revisando a literatura, reuniram uma lista, reproduzida na tabela 3, com trinta e sete drogas capazes de induzir alterações pulmonares através de doença pulmonar de hipersensibilidade, edema pulmonar não cardiogênico ou pneumonite crônica com fibrose.

As reações pulmonares às drogas podem causar disfunções, danos irrecuperáveis e até a morte. Algumas vezes produzem apenas alterações clínicas e radiológicas transitórias com posterior remissão completa, podendo deixar como seqüelas alterações detectadas apenas nos testes de função pulmonar (FRASER et al.; 1991).

Nos pacientes em uso de drogas citotóxicas são fatores de risco para o desenvolvimento de alterações pulmonares a dose cumulativa total, radioterapia prévia ou atual, oxigenioterapia, doença pulmonar prévia e uso combinado de outra droga capaz de produzir lesão pulmonar (COOPER et al., 1986).

TABELA 3

DROGAS QUE PODEM CAUSAR LESÃO PULMONAR:
(COOPER et al., 1986)

DROGAS CITOTÓXICAS	DROGAS NÃO CITOTÓXICAS
Antibióticos	Agentes antibacterianos
bleomicina	nitrofurantoína
mitramicina	anfotericina
neocarzinostatin	outros antibióticos
	sulfasalazina
Agentes alquilantes	Analgésicos
bussulfan	ácido acetilsalicílico
ciclofosfamida	
clorambucil	Opiáceos
melfalan	heroína
	propoxifeno
Nitrosouréias	metadona
carmustina	
semustina	Sedativos
lomostina	ethchlorvynol
chlorozotocin	clordiazepóxido
Antimetabólitos	Antoconvulsivantes
methotrexate	difenilhidantoína
azatioprina	carbamazepina
mercaptopurina	
citosina arabinosídeo	
	Tranqüilizantes maiores
Miscelânea	haloperidol
procarbazona	flufenazina
VM-26	
vinblastina	Antiarrítmicos
vindesina	amiodarona
	lidocaína
	tocainide
	Miscelânea
	sais de ouro
	penicilamina
	colchicina

As lesões pulmonares podem ser produzidas por efeito tóxico, reações alérgicas ou idiossincrásicas ou por uma miscelânea de efeitos (COLBY et al, 1991).

Nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, o uso de múltiplas drogas associado ao uso de irradiações, oxigenioterapia e doenças pulmonares não relacionadas às drogas utilizadas, torna difícil a identificação de uma droga que esteja causando alterações pulmonares (SHELHAMER, 1991).

Não existem achados clínicos, funcionais ou radiológicos específicos de alterações pulmonares produzidas por drogas. Início insidioso de dispnéia e tosse num paciente recebendo drogas capazes de produzir alterações pulmonares é um sinal de alerta. Em algumas situações não existem manifestações clínicas, sendo o diagnóstico suspeitado em virtude de alterações radiológicas ou de provas funcionais respiratórias (FRASER et al., 1991).

Padrão reticulonodular é o achado radiológico mais freqüente, principalmente nos pacientes que estão evoluindo para fibrose pulmonar. Nos casos em que predominam as alterações decorrentes de hipersensibilidade, observamos infiltrados acinares bilaterais que podem desaparecer rapidamente. Radiografia de tórax normal, padrão de edema pulmonar não cardiogênico e infiltrados reticulares e acinares também podem ser observados (COOPER et al., 1986).

Nas provas de função respiratória o mais comum é o encontro de um defeito ventilatório restritivo com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (BATES, 1989) entretanto distúrbios obstrutivos ou mistos também po-

dem ser observados. Nos pacientes em uso de drogas capazes de induzir alterações pulmonares recomendam-se testes de função pulmonar seriados uma vez que as alterações nestes testes podem anteceder as alterações clínicas e radiológicas (BATES, 1989).

As alterações histopatológicas apresentam características comuns, representadas por dano às células endoteliais, anormalidades epiteliais com descamação dos pneumócitos tipo I, alterações displásicas nos pneumócitos tipo II, proliferação de fibroblastos e fibrose. Infiltrados inflamatórios podem estar presentes nos alvéolos e no interstício. Nos casos de reação de hipersensibilidade pode haver infiltração eosinofílica no interstício e nos septos alveolares. (COOPER et al., 1986)

FRASER e colaboradores (1991) agrupam as alterações histopatológicas em três grupos:

- inflamação alvéolo-intersticial, geralmente produzida pelos linfócitos e com grau variável de fibrose
- inflamação alvéolo-intersticial e/ou dos espaços aéreos com eosinofilia significativa e pouca ou nenhuma fibrose
- edema alvéolo-intersticial associado com formação de membranas hialinas e dano alveolar difuso.

Estes padrões não são específicos, porém, podem ser úteis para o diagnóstico quando associados às manifestações clínicas e radiológicas.

**PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS DE REAÇÕES PULMONARES
NOS PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS:**

CHURG (1988) baseou-se nos estudos de NASH (1982) para elaborar uma nova classificação de padrões histopatológicos de reações pulmonares nos pacientes imunocomprometidos. De acordo com a resposta apresentada pelo parênquima pulmonar do paciente afetado ele as dividiu esquematicamente em:

- Dano alveolar difuso: pneumonia crônica em organização ou pneumonite intersticial crônica
 - Pneumonite intersticial com exudato espumoso
 - Proteinose alveolar
 - Pneumonias necrotizantes
 - Pneumonias não necrotizantes
 - Granulomas necróticos
 - Granulomas não necróticos
 - Traqueobronquite - bronquiolite
 - Hemorragia pulmonar difusa
 - Neoplasias

DANO ALVEOLAR DIFUSO:

Este é o padrão mais encontrado nas biopsias de pacientes imunossuprimidos que desenvolvem infiltrados pulmonares agudos (COLBY et al., 1991). É resultado de uma série de eventos pulmonares que acontecem em decorrência de agressão aos pulmões e apresenta duas fases principais, uma exudativa e outra proliferativa. As alterações histopatológicas observadas são semelhantes às encontradas nos pacientes que desenvolvem a síndrome da angústia respiratória aguda do adulto (HACKMAN, 1984) e podem ser vistas mesmo nos pacientes neutropênicos (MAUNDER et al., 1986).

A fase aguda ou exudativa ocorre na primeira semana após a agressão. Os pulmões apresentam-se congestos, com peso aumentado e pouco aerados. Alterações na microcirculação levam ao edema pulmonar hemorrágico. Os alvéolos apresentam-se preenchidos por sangue ou exudato. Edema intersticial com espessamento dos septos alveolares também ocorre (CHURG, 1988). Tanto o dano ao endotélio vascular quanto o aumento da permeabilidade vascular levam ao extravasamento de fluídos dos vasos para o interstício e posteriormente para o interior dos alvéolos (NASH, 1982).

As membranas hialinas constituem as características histopatológicas das fases iniciais. Ocorrem entre 24 e 48 horas após o início do edema, acompanhando-se de exudato fibrinoso e fragmentos celulares no interior dos alvéolos. Três a quatro dias após o início do processo estas alterações são mais evidentes, começando a desaparecer ao final da primeira semana. À microscopia óptica as membranas hialinas

aparecem como uma estrutura homogênea, eosinofílica e formando uma camada ao longo dos septos alveolares. O espessamento dos septos alveolares deve-se a uma combinação de edema, infiltrado de células inflamatórias e aumento do número de fibroblastos. As células do epitélio alveolar e do endotélio capilar podem desgarrar-se, deixando suas membranas basais desnudas (NASH, 1982).

Cerca de uma a duas semanas após o início da fase exudativa inicia-se a proliferação de pneumócitos tipo II, fato este que marca a transição entre a fase aguda e a de organização (CHURG, 1988).

Na fase proliferativa ou de organização ocorre proliferação de pneumócitos tipo II os quais irão substituir as células do tipo I que foram desgarradas do epitélio da membrana basal. Esta é uma tentativa de reparação uma vez que as células do tipo II têm a capacidade de diferenciar-se em células do tipo I, restaurando assim a arquitetura alveolar normal. As células do tipo II formam uma linha ao longo da superfície alveolar, possuindo um núcleo grande que se projeta para a luz dos alvéolos. Figuras mitóticas são freqüentes. Podem aparecer células atípicas com nucléolo proeminente, cromatina condensada e de tamanhos variados (NASH, 1982).

Esta fase de organização é semelhante à que ocorre após as pneumonites intersticiais. A deposição de tecido conjuntivo pode iniciar-se 3 a 4 dias após a agressão pulmonar, porém é mais evidente após duas semanas (CHURG, 1988).

À macroscopia os pulmões são firmes, pouco aerados e cinzentos. A fibrose não se limita aos septos alveolares podendo ser vista em menor extensão também nos ductos alveola-

res a ao redor dos pequenos bronquíolos (NASH, 1982).

Restos de membranas hialinas e exudato ainda podem ser vistos nesta fase, podendo serem fagocitados pelos macrófagos alveolares e freqüentemente incorporados aos septos alveolares por ocasião de seu espessamento e fibrose (CHURG, 1988).

O dano alveolar difuso pode evoluir num período de cerca de 10 a 14 dias para estádios finais de fibrose intersticial ou "pulmão em favo de mel". A aparência "em favo de mel" é resultado da formação de múltiplos cistos em virtude da reorganização do interstício pela proliferação dos fibroblastos, deposição do colágeno, incorporação das membranas hialinas e regeneração do epitélio. As alterações patológicas, na maioria das vezes são difusas e bilaterais (NASH, 1982).

As condições principais que produzem estas alterações são as infecções, uso de drogas citotóxicas, radiações, oxigenioterapia em altas concentrações, doenças do colágeno e associações de duas ou mais (COLBY et al., 1991; CHURG, 1988).

PNEUMONITE INTERSTICIAL COM EXUDATO ESPUMOSO:

Pneumonite intersticial difusa acompanhada de infiltrado alveolar espumoso é o padrão classicamente descrito nas infecções pulmonares produzidas pelo *Pneumocystis carinii* (NASH, 1982), germe este que também pode produzir reação granulomatosa do tipo células gigantes e dano alveolar difuso.

Na prática entretanto, observa-se que o padrão clássico completo não é o habitual mas sim uma exceção (CHURG, 1988).

Mesmo quando presente, o exudato espumoso pode ser focal e de difícil visualização, às vezes sendo confundido com proteinose alveolar (NASH, 1982).

PROTEINOSE ALVEOLAR:

Este padrão tem sido observado nos casos de infecção, mais freqüentemente nas produzidas pelas micobactérias e principalmente nos pacientes leucêmicos (CHURG, 1988). Também pode ser ocasionado pela toxicidade pulmonar de certas drogas (SHELHAMER, 1991).

Os alvéolos estão preenchidos por material eosinofílico denso e granular que se cora pelo ácido periódico de Schiff, suas paredes podem estar normais ou apresentar um discreto infiltrado monomorfonuclear (THURLBECK, 1988). A presença de neutrófilos sugere a possibilidade de uma infecção desencadeando as alterações (COLBY et al., 1991).

As características histológicas são semelhantes às encontradas na proteinose alveolar que ocorre nos indivíduos imunocompetentes. Entretanto, pela imunohistopatologia não se consegue demonstrar o material imunorreativo presente nos espaços aéreos dos casos de proteinose alveolar dos indivíduos imunocompetentes (COLBY et al., 1991).

PNEUMONIAS NECROTIZANTES:

Destruição do parênquima pulmonar associada à supurações é comum nas infecções pulmonares que ocorrem nos imunocomprometidos, sendo produzidas por diferentes tipos de organismos como bactérias, fungos, vírus, protozoários e helmintos (NASH, 1982).

Cocos Gram positivos e bacilos Gram negativos são as bactérias mais freqüentemente observadas (NASH, 1982). O grande número de polimorfonucleares normalmente esperado, pode não ser visto nos pacientes granulocitopênicos (CHURG, 1988).

Aspergillus, *Mucor* e *Candida* são os fungos mais encontrados, às vezes produzindo uma resposta neutrofílica acentuada, sendo mais comuns nos pacientes leucêmicos granulocitopênicos e podendo produzir exclusivamente necrose extensa (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

Dentre os vírus temos o *Citomegalovírus*, o *Herpes simplex vírus* e o *Varicella zoster vírus*. Produzem nódulos necróticos focais ou disseminados (padrão miliar) sendo as inclusões virais facilmente vistas (MILLER et al., 1986). Extensa "cariorrexis" produzida pela reação dos polimorfonucleares é um indicador não específico de infecção viral (CHURG, 1988).

As micobactérias sejam elas típicas ou atípicas, produzem uma variedade de reações indo desde a formação dos granulomas até necrose extensa com pouca ou nenhuma reação celular (SHELHAMER, 1991).

PNEUMONIAS NÃO NECROTIZANTES:

As pneumonias bacterianas causadas pelos patógenos comuns são uma das mais freqüentes causas de infecção pulmonar nos imunodeprimidos (CHURG, 1988).

São histologicamente semelhantes às pneumonias bacterianas comuns, os alvéolos podem estar preenchidos por exudato fibrinoso, com ou sem hemorragia, e neutrófilos (COLBY et al., 1991).

PNEUMONIAS NECROTIZANTES COM INFARTO:

Certos fungos como o *Aspergillus* por exemplo, têm a propensão de invadir vasos, resultando em disseminação hematogênica da infecção bem como em fenômenos embólicos, que produzem áreas de infarto (WARNOCK e RICHARDSON, 1991).

No pulmão os êmbolos fúngicos não costumam ser subpleurais ou em forma de cunha, como os êmbolos originados na trombose venosa, assumindo aspecto esférico e hemorrágico (CHURG, 1988). Em caso de recuperação do estado imunológico, a esfera fúngica pode esvaziar-se resultando em uma cavitação.

GRANULOMAS NECROTIZANTES:

Podem ser vistos em infecções por micobactérias, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* e Helmintos (CHURG, 1988).

A capacidade de formar granulomas depende do estado imunitário do paciente. Em alguns casos extensa necrose, sem as células gigantes ou histiócitos epitelióides, pode predominar (CHURG, 1988).

GRANULOMAS NÃO NECROTIZANTES:

São pouco comuns, têm sido relatados em associação com infecções pelo *Pneumocystis carinii*, lesões pulmonares provocadas por drogas e em casos de Doença de Hodgkin (CHURG, 1988).

TRAQUEOBRONQUITE E BRONQUIOLITE:

É um padrão comum de resposta encontrado nos casos de infecções, principalmente nas virais (CHURG, 1988). O processo pode ser severo, com necrose extensa do epitélio das vias aéreas acompanhado de infiltrado polimorfonuclear e "cariórraxis".

Em alguns casos observa-se apenas áreas focais de perda do epitélio com presença de formas atípicas de regeneração.

HEMORRAGIA PULMONAR DIFUSA:

Febre e infiltrados pulmonares causados por hemorragia pulmonar difusa são comuns nos imunodeprimidos (CHURG, 1988). Ocorrem com maior frequência nos indivíduos plaquetopênicos e nos casos de sepsis com ou sem coagulação intravascular disseminada (COLBY et al., 1991)

A hemorragia pulmonar difusa também pode ser devida a doença cardíaca severa, amiloidose com envolvimento da circulação pulmonar, terapia com anticoagulantes, trauma torácico, neoplasias pulmonares muito vascularizadas, primárias ou metastáticas (CORDONNIER et al., 1986).

A característica histopatológica principal é o encontro de sangue preenchendo os alvéolos que pode se acompanhar por macrófagos com hemossiderina, espessamento dos septos alveolares e fibrose nos casos com mais tempo de evolução (THURLBECK, 1988).

NEOPLASIAS:

Os tumores, principalmente os linfomas podem se desenvolver em pacientes transplantados (CHURG, 1988). Além deles recorrências leucêmicas também podem ocorrer nos pulmões (GLORIEUX et al., 1986).

CASUÍSTICA E MÉTODOS:

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná possui uma unidade própria e pessoal qualificado para atender aos pacientes antes e após o transplante.

Até janeiro de 1990, os pacientes eram internados em uma unidade adaptada em um dos andares do hospital, em apartamentos individuais e eram empregadas as medidas de isolamento reverso. Em janeiro de 1990 foi inaugurada a nova unidade de transplante, construída especificamente para este fim. Moderna e bem projetada, ocupa todo um andar do hospital sendo dotada dos mais modernos equipamentos e instalações, com sistema de filtragem do ar com pressão positiva e pessoal capacitado. A nova unidade de transplante possui condições de prestar cuidados de terapia intensiva, inclusive ventilação mecânica, aos pacientes que os necessitem.

Todos os pacientes, imediatamente antes do transplante, tiveram seu diagnóstico reavaliado e submeteram-se à rotina pré-transplante que consistiu na avaliação das funções renal, hepática, cardíaca e pulmonar, através de exames apropriados (PASQUINI, 1991). Avaliação odontológica, nutricional, psicológica e social também foram realizadas antes do transplante. No dia do internamento do receptor após as medi-

das de higiene normatizadas pelo serviço foram coletadas amostras provenientes da orofaringe, das fossas nasais, do reto, da genitália e de qualquer outra localização suspeita, para realização de culturas de vigilância. Estas culturas foram repetidas todas as semanas. Em todos os pacientes era implantado um catéter atrial, de preferência do tipo Hickman, de uma via, através de punção percutânea da veia subclávia ou pelo acesso cirúrgico às veias jugulares e cefálica. O condicionamento foi feito com quimioterápicos, associados ou não à irradiação, seguindo protocolos específicos de acordo com a doença de base que o paciente apresentava.

Os doadores utilizados eram aqueles que apresentavam compatibilidade completa para os antígenos das classes 1 e 2 do sistema HLA (*human lymphocyte antigen*). Eram internados na própria unidade, um dia antes do transplante, para submeterem-se às avaliações clínicas de rotina. No dia do transplante o doador era encaminhado ao centro cirúrgico onde, sob anestesia geral ou peridural, era feita a aspiração da medula por punções múltiplas na crista ilíaca anterior e posterior. Excepcionalmente a aspiração do esterno, costela e tíbia era utilizada. Em geral o volume retirado era de 10 ml por Kg do doador, que era posteriormente filtrado, acondicionado em bolsas plásticas e levado para a unidade (PASQUINI e FERREIRA, 1988).

O receptor recebia a infusão da medula na própria unidade. Após o transplante era acompanhado por uma equipe multidisciplinar composta por médicos, odontólogos, enfermeiras, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais e terapeutas ocupacionais.

O doador, na maioria das vezes, recebia alta hospitalar no dia seguinte ao transplante. O receptor permanecia na unidade o tempo necessário para a recuperação da sua imunidade e estabilização das suas condições clínicas. Durante o período de neutropenia era mantido em apartamentos individuais com ambiente estéril, alimentava-se apenas com alimentos cozidos e com baixo teor de microorganismos e recebia quimioprofilaxia para evitar infecções e rejeição.

No período de 15 de outubro de 1979 à 26 de dezembro de 1989 foram realizados 206 transplantes de medula óssea no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Destes 206 pacientes transplantados, 115 haviam falecido até 31 de dezembro de 1989 sendo que 66 tinham sido submetidos à necropsia.

No Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná tem-se como norma realizar a necropsia em todos os pacientes submetidos ao transplante e que venham a falecer no hospital. Nos 115 pacientes falecidos neste período todos os esforços foram empregados no sentido de se realizar a necropsia. A necropsia só não foi realizada quando os familiares não a autorizaram ou quando o paciente faleceu fora do Hospital de Clínicas.

Do total de pacientes falecidos conseguimos estudar 62 (54%) o que torna esta amostra representativa do número de óbitos ocorridos no período. Estudamos todos os casos em que as necropsias estavam disponíveis, sem fazer seleção dos pacientes.

Em todos os casos submetidos a necropsia houve autorização prévia dos familiares, por escrito.

A necropsia foi realizada de maneira completa e o material retirado foi processado segundo as normas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. As técnicas histológicas de processamento do material estão descritas no livro do Professor Jorge Michalany (MICHALANY, 1980).

Nosso trabalho foi retrospectivo e consistiu em reunir o material proveniente das necropsias dos 66 pacientes que constituem a amostra deste trabalho. Dos 66 casos, 4 foram excluídos do trabalho porque não foram encontradas as lâminas que continham parênquima pulmonar.

Do conjunto de lâminas provenientes da necropsia selecionamos todas as que continham parênquima pulmonar e as observamos ao microscópio Spencer (American Optical Corporation) com aumentos de 40, 100, 450 e 1000 vezes.

As alterações encontradas foram registradas de acordo com codificação que criamos, mostrada a partir da próxima página, e posteriormente os casos foram revistos com o nosso co-orientador.

CODIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS

ALTERAÇÕES REFERENTES AOS ALVÉOLOS :

- A-1 septos alveolares espessados às custas de edema
- A-2 septos alveolares espessados às custas de infiltrado inflamatório com predomínio de polimorfonucleares
- A-3 septos alveolares espessados às custas de infiltrado inflamatório com predomínio de monomorfonucleares
- A-4 septos alveolares espessados às custas de deposição de colágeno
- A-5 septos alveolares espessados às custas de proliferação de fibroblastos
- A-6 septos alveolares espessados às custas de fibrose
- A-7 septos alveolares adelgaçados
- A-8 septos alveolares rotos
- A-9 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por muco
- A-10 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por material eosinofílico e amorfo
- A-11 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por polimorfonucleares
- A-12 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por proliferação de macrófagos alveolares
- A-13 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por proliferação de macrófagos alveolares com pigmento antracótico

- A-14 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por proliferação de macrófagos alveolares com hemossiderina
- A-15 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por histiócitos
- A-16 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por restos celulares
- A-17 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por fibrina
- A-18 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por hemáceas
- A-19 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por tecido de granulação
- A-20 luz dos alvéolos parcialmente preenchida por material proteináceo denso
- A-21 formação de membranas hialinas
- A-22 proliferação de pneumócitos tipo II
- A-23 hipertrofia de pneumócitos tipo II

ALTERAÇÕES REFERENTES AOS BRÔNQUIOS E BRONQUÍOLOS:

- B-1 irregularidade da parede
- B-2 espessamento da parede por infiltrado inflamatório com predomínio de polimorfonucleares
- B-3 espessamento da parede por infiltrado inflamatório com predomínio de monomorfonucleares
- B-4 espessamento da parede por fibrose
- B-5 necrose da parede
- B-6 dilatação da luz
- B-7 obliteração da luz por impactação mucóide
- B-8 obliteração da luz por pólipos de tecido de granulação
- B-9 fibrose intra-luminal

- B-10 fibrose peri-bronquiolar
- B-11 hipertrofia da musculatura lisa
- B-12 epitélio com metaplasia escamosa
- B-13 epitélio com ulcerações
- B-14 epitélio substituído por tecido de granulação
- B-15 hiperplasia epitelial

ALTERAÇÕES REFERENTES ÀS CÉLULAS:

- C-1 células gigantes multinucleadas
- C-2 células gigantes tipo Langhans
- C-3 células gigantes tipo corpo estranho
- C-4 histiócitos epitelióides proliferados
- C-5 histiócitos " em paliçada "
- C-6 histiócitos espumosos no interior dos alvéolos
- C-7 histiócitos espumosos nos brônquios ou bronquíolos
- C-8 histiócitos espumosos no interstício
- C-9 células com inclusões intranucleares
- C-10 células com "cariorrexis"
- C-11 células com núcleos picnóticos
- C-12 células com inclusões intracitoplasmáticas
- C-13 células com citoplasma contendo vacúolos finos
- C-14 células com citoplasma contendo vacúolos grosseiros

ALTERAÇÕES REFERENTES À ESTRUTURAÇÃO DO PARÊNQUIMA PULMONAR:

- E-1 arquitetura pulmonar próxima da normalidade

- E-2 arquitetura pulmonar moderadamente alterada
- E-3 arquitetura pulmonar intensamente alterada
- E-4 arquitetura pulmonar com alterações focais
- E-5 arquitetura pulmonar difusamente alterada
- E-6 infarto
- E-7 infarto hemorrágico
- E-8 necrose com reação celular
- E-9 necrose com pouca ou nenhuma reação celular
- E-10 granulomas com necrose
- E-11 granulomas sem necrose
- E-12 granulomas mal delimitados
- E-13 folículos linfóides
- E-14 microabscessos
- E-15 consolidação dos espaços aéreos
- E-16 "pulmão em favo de mel"

HEMORRAGIA:

- H-1 hemorragia focal
- H-2 hemorragia multifocal
- H-3 hemorragia difusa
- H-4 hemorragia alveolar
- H-5 hemorragia intersticial
- H-6 hemorragia discreta
- H-7 hemorragia moderada
- H-8 hemorragia acentuada

ALTERAÇÕES REFERENTES AO INTERSTÍCIO:

- I-1 infiltrado inflamatório predominantemente polimorfonuclear
- I-2 infiltrado inflamatório predominantemente monomorfonuclear
- I-3 infiltrado inflamatório perivascular
- I-4 infiltrado inflamatório peribronquiolar
- I-5 infiltrado inflamatório focal
- I-6 infiltrado inflamatório difuso
- I-7 interstício alargado às custas de edema
- I-8 interstício alargado às custas de proliferação de fibroblastos
- I-9 interstício alargado às custas de fibrose

PRESENÇA DE MICROORGANISMOS:

- M-1 colônias bacterianas
- M-2 fungos não especificados
- M-3 feohifomicose
- M-4 hialohifomicose
- M-5 células infectadas por vírus (não especificado)
- M-6 células infectadas por *Citomegalovírus*
- M-7 células infectadas por *Herpes simplex vírus*
- M-8 *Pneumocystis carinii*
- M-9 Protozoários
- M-10 outros
- M-11 microorganismo presente porém não provocando lesão local

ALTERAÇÕES VASCULARES:

- V-1 paredes dos vasos espessadas às custas de espessamento da média
- V-2 paredes dos vasos espessadas às custas de espessamento da íntima
- V-3 paredes dos vasos espessadas às custas de infiltrado inflamatório predominantemente polimorfonuclear
- V-4 paredes dos vasos espessadas às custas de infiltrado inflamatório predominantemente monomorfonuclear
- V-5 paredes dos vasos espessadas às custas de reação granulomatosa
- V-6 necrose da parede
- V-7 fibrose da parede
- V-8 fibrose perivascular
- V-9 vasos congestos
- V-10 trombos em organização
- V-11 trombos organizados

Os códigos E-1 e H-6, E-2 e H-7, E-3 e H-8, foram usados quando as alterações correspondiam a menos de 25%, 25 a 75%, e mais de 75% dos campos examinados, respectivamente. Para tanto foram observados 10 campos panorâmicos, verificada a porcentagem de comprometimento e feita a média global.

Não incluímos as alterações referentes à pleura e à traquéia porque nem todos os casos tinham lâminas destas estruturas.

Tomamos como base a classificação de padrões histopatológicos pulmonares encontrados em pacientes imunodeprimidos, elaborada por CHURG, 1988, que, com algumas modificações, serviu para classificarmos as alterações por nós encontradas.

Aos 11 padrões previamente descritos acrescentamos mais dois, congestão-edema-hemorragia e outros. O padrão de congestão-edema-hemorragia foi utilizado para enquadrar aqueles casos que apresentavam hemorragia pulmonar, não tão intensa para ser classificada como hemorragia pulmonar difusa, e que se acompanhava de edema intra-alveolar e congestão vascular. Quando o caso não pôde ser classificado em nenhum dos padrões previamente descritos, foi classificado como padrão outros.

O conjunto das alterações fez com que cada paciente fosse classificado em um ou mais dos seguintes padrões:

- Dano alveolar difuso: pneumonia crônica em organização ou pneumonite intersticial crônica
- Pneumonite intersticial com exudato espumoso
- Proteinose alveolar
- Pneumonia necrotizante
- Pneumonia não necrotizante
- Granuloma necrótico
- Granuloma não necrótico
- Bronquite - bronquiolite
- Hemorragia pulmonar difusa
- Neoplasia
- Congestão - edema - hemorragia
- Outros

De posse do conjunto de alterações encontradas procuramos classificá-las em um padrão que mais se identificasse com os achados que havíamos observado. Desta forma pudemos dizer que o caso apresentava características sugestivas de um ou mais tipos de padrões histopatológicos de reação pulmonar.

Nos casos em que foram vistos fungos nós pesquisamos nos arquivos do Serviço de Micologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná se fragmentos de tecido pulmonar, retirados por ocasião da necrópsia, tinham sido encaminhados para cultura e em caso afirmativo qual o resultado da mesma.

Revisamos os prontuários dos 62 pacientes para obtermos informações sobre os eventos clínicos importantes ocorridos próximo ao óbito, pesquisando principalmente as manifestações respiratórias e a causa principal do óbito.

RESULTADOS :

Na tabela 4 estão colocados o número do transplante, a idade, o sexo, a doença de base e o dia do óbito dos pacientes incluídos neste trabalho. Foram estudados 62 pacientes sendo 37 do sexo masculino (60%) e 25 do sexo feminino (40%). Por doença de base entende-se a doença apresentada pelo paciente e que motivou a realização do transplante de medula óssea. No grupo em estudo predominou a anemia aplástica severa com 26 pacientes (41,9%), vindo a seguir a leucemia mielóide crônica com 17 pacientes (27,4%), leucemia mielóide aguda com 8 pacientes (12,9%), leucemia linfóide aguda com 8 pacientes (12,9%), anemia de Fanconi com 2 pacientes (3,2%) e mielodisplasia com 1 paciente (1,6%). A idade dos pacientes variou de 2 a 39 anos, com mediana de 18 anos.

Na tabela 5 vemos a distribuição dos pacientes de acordo com a sua doença de base, a fase em que esta se encontrava e o regime de condicionamento para o transplante de medula óssea. Metade dos portadores de leucemia mielóide aguda encontrava-se em fase de remissão e a outra em recidiva da doença; 5 foram condicionados para o transplante com o uso de ciclofosfamida e irradiação corporal total e os outros 3 com ciclofosfamida e bussulfan. Dos 17 portadores de leucemia mielóide crônica a maioria (88%) estava em fase crônica da

TABELA 4

PACIENTES INCLUÍDOS NO TRABALHO:

	iniciais	idade	sexo	doença de base	dia do óbito
1	ER	14	M	LLA	17
2	RAL	18	M	LLA	0
3	CF	24	M	AAS	230
4	SM	25	F	AAS	3
5	FCRJ	19	M	LLA	12
6	DPT	34	M	LMC	240
7	CAA	13	F	AAS	105
8	TTF	34	M	AAS	60
9	LCO	10	M	AF	17
10	HAN	18	M	AAS	33
11	ACMK	14	M	LMC	25
12	PLCS	18	M	LLA	27
13	LMR	13	F	AAS	54
14	DRJP	35	M	LMC	38
15	MTLM	27	F	AAS	41
16	VLC	6	M	AAS	10
17	MCR	4	M	AAS	44
18	RCG	24	F	LMC	13
19	MPM	31	M	AAS	16
20	CMNVA	26	F	LMC	86
21	MIZR	35	F	LMA	54
22	CC	10	F	AAS	57
23	MLO	25	M	AAS	72
24	RDG	2	F	LMC	21
25	RBB	18	F	LLA	57
26	SMA	14	F	AAS	30
27	AW	22	M	LMC	12
28	FB	10	M	AAS	65
29	MTFC	5	M	LLA	22
30	AC	17	M	LLA	28
31	RGR	16	M	AAS	105
32	NC	18	M	AAS	17
33	WFB	25	M	AAS	437
34	DFZ	17	F	LMC	28
35	PAM	36	M	LMA	11
36	LCA	16	M	AAS	218
37	ABSO	21	F	LMC	48
38	AA	11	M	AAS	400
39	AFP	19	F	AAS	18
40	EMAJ	28	M	LMC	157
41	VVB	25	M	LMA	22
42	ECH	12	M	LMA	27
43	MGSC	19	F	AAS	132
44	CDS	5	F	LMA	4
45	DSF	13	M	AAS	13
46	MSJ	11	M	LMA	8
47	JOA	25	M	AAS	88
48	APL	23	M	LMC	65
49	RC	17	M	LMA	195
50	MLLC	30	F	AAS	29
51	CM	32	M	LMC	79
52	DMAF	29	F	LMC	34
53	AS	14	F	AF	28
54	SRCP	23	F	LMC	21
55	RB	8	M	LMA	30
56	ACPAB	15	F	LLA	23
57	MITF	35	F	LMC	30
58	MD	14	F	AAS	21
59	MMP	32	F	MD	17
60	MBA	25	M	AAS	304
61	RGR	37	M	LMC	83
62	DMF	39	F	LMC	25

LMA= leucemia mielóide aguda
 LMC= leucemia mielóide crônica
 MD = mielodisplasia

LLA= leucemia linfóide aguda
 AAS= anemia aplástica severa
 AF = anemia de Fanconi

TABELA 5

DOENÇA DE BASE, FASE DA DOENÇA E REGIME DE CONDICIONAMENTO

PARA O TRANSPLANTE NOS 62 PACIENTES ESTUDADOS:

DOENÇA DE BASE	LMA	LMC	LLA	AAS	AF	MD
FASE DA DOENÇA:						
1ª remissão	1	-	-			
2ª remissão	1	-	4			
3ª remissão	2	-	1			
recidiva	4	-	3			
fase crônica	-	15	-			
fase avançada	-	1	-			
crise blástica	-	1	-			
CONDICIONAMENTO:						
CFA	-	-	-	22	2	-
CFA + ICT	5	10	4	3	-	-
CFA + BUS	3	7	-	-	-	1
CFA + RTN	-	-	-	1	-	-
ARA C + ICT	-	-	4	-	-	-

CFA = Ciclofosfamida
 BUS = bussulfan
 ARA C = arabnosídeo C

ICT = irradiação corporal total
 RTN = radioterapia nodal

doença, 1 em fase avançada e 1 em crise blástica; 10 foram condicionados com ciclofosfamida e irradiação corporal total e 7 com ciclofosfamida e bussulfan. Dos 8 portadores de leucemia linfóide aguda, 5 (63%) estavam em remissão e 3 (37%) em recidiva da doença, metade deles foi condicionada com ciclofosfamida e irradiação corporal total e a outra metade com arabinosídeo c e irradiação corporal total. Todos os portadores de anemia aplástica severa e anemia de Fanconi foram condicionados com ciclofosfamida.

Na tabela 6 são mostradas o número de pacientes, as variações e a mediana do dia do óbito conforme a doença de base. O dia da realização do transplante de medula óssea foi considerado como dia zero, sendo o dia do óbito contado a partir de então. Nos 7 pacientes que receberam 2 transplantes de medula óssea o dia do óbito foi contado a partir da realização do primeiro. O dia do óbito variou de 0 a 437 dias; o valor 0 corresponde ao paciente 2, que apresentou parada cardíaco-respiratória durante a infusão da medula óssea e morreu no mesmo dia. Não foi colocada variação e mediana para mielodisplasia porque só houve um caso, que faleceu 17 dias após o transplante de medula óssea.

A análise da tabela 6 nos mostra que nos portadores de leucemia linfóide aguda e anemia de Fanconi a variação do dia do óbito foi pequena, com os pacientes morrendo antes de completarem 60 dias do transplante. Os portadores de leucemia mielóide aguda e leucemia mielóide crônica tiveram variações próximas, porém a mediana do dia do óbito foi maior nos com leucemia mielóide crônica. O grupo com anemia aplástica severa apresentou a maior mediana para o dia do óbito.

TABELA 6

CORRELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE PACIENTES, VARIAÇÃO DO DIA DO ÓBITO, A MEDIANA DO DIA DO ÓBITO E A DOENÇA DE BASE:

DIA DO ÓBITO		Variação	Mediana
DOENÇA DE BASE	Nº de pacientes		
Leucemia mielóide aguda	8	4 - 195	20
Leucemia mielóide crônica	17	12 - 240	34
Leucemia linfóide aguda	8	0 - 57	17
Anemia aplástica severa	26	3 - 437	50
Anemia de Fanconi	2	17 - 28	22
Mielodisplasia	1	17	-

A tabela 7 correlaciona o número de óbitos ocorridos por período com a doença de base. A maioria dos óbitos ocorreu nos primeiros 30 dias após o transplante, neste período encontramos 33 (53%) dos pacientes estudados. Em nossa casuística, 71% dos pacientes faleceram até 60 dias após o transplante; dos 29% restantes, apenas 15% viveram mais que 90 dias. Dia do óbito acima de 210 dias foi encontrado em apenas 6 pacientes (11%).

A curva de sobrevivência dos pacientes estudados que se encontra na figura 1, serve para mostrar, de uma forma mais visual, a distribuição do dia do óbito. A curva cai rapidamente no período compreendido entre 0 e 90 dias após o transplante, caindo mais suavemente a partir de então.

A tabela 8 mostra os padrões histopatológicos de reações pulmonares que os pacientes apresentavam, correlacionando-os com a época da ocorrência do óbito. São descritos 84 padrões porque 40 pacientes (65%) apresentavam um único padrão e 22 pacientes (35%) apresentavam 2 padrões. Nos pacientes que foram classificados em mais de um padrão, a denominação padrão 1 e padrão 2 não indica que o padrão 2 tenha menor importância que o padrão 1; foram assim classificados porque apresentavam características tanto de um quanto de outro padrão.

Analisando a tabela 8 constatamos o predomínio dos padrões de dano alveolar difuso e hemorragia pulmonar difusa os quais foram encontrados 20 vezes cada. A frequência do dano alveolar difuso foi maior nos óbitos ocorridos nos primeiros 90 dias após o transplante, neste período foram observados 85% dos casos. Nos óbitos que aconteceram até 30 dias após o

transplante foram vistos 65% dos casos de hemorragia pulmonar difusa e 75% dos de congestão-edema-hemorragia. O padrão de congestão-edema-hemorragia não foi observado em pacientes que morreram após 90 dias do transplante de medula óssea. O padrão de pneumonia necrotizante foi mais observado nos óbitos ocorridos até 60 dias após o transplante, neste período foram encontrados 72% dos casos. O padrão de bronquite-bronquiolite ocorreu ora precocemente, ora tardiamente; 67% deles foram vistos nos óbitos ocorridos até 30 dias após o transplante e 33% nos ocorridos após 210 dias. Em todos os casos de pneumonia necrotizante com infarto o óbito se deu até 90 dias após o transplante. Todos os casos de pneumonia não necrotizante foram vistos nos óbitos ocorridos até 120 dias após o transplante, não havendo predominância em determinado período.

A tabela 8 mostra que nos pacientes que tiveram o dia do óbito entre 0 e 30 dias após o transplante foram observados 47 padrões, sendo que hemorragia pulmonar difusa corresponde a 28% deste total, congestão-edema-hemorragia a 26% e dano alveolar difuso a 13%. Estes 3 padrões juntos equivalem a 67% dos padrões observados nos óbitos do referido período. Nos óbitos ocorridos entre 30 e 60 dias após o transplante, os padrões mais encontrados foram dano alveolar difuso (44%), hemorragia pulmonar difusa (19%) e pneumonia necrotizante (19%). Entre 60 e 90 dias predominou o dano alveolar difuso (38%) e a congestão-edema-hemorragia (25%). Após 90 dias do transplante não houve um padrão que predominasse sobre os outros. Não foram observados casos de congestão-edema-hemorragia, pneumonia necrotizante com infarto e pneumonia não necrotizante nos óbitos ocorridos após 120 dias do transplante.

TABELA 7

CORRELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE ÓBITOS OCORRIDOS POR PERÍODO
E A DOENÇA DE BASE :

Período em dias	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Doença de base								
Leucemia mielóide aguda	6	1	-	-	-	-	1	-
Leucemia mielóide crônica	8	3	4	-	-	1	-	1
Leucemia linfóide aguda	7	1	-	-	-	-	-	-
Anemia aplástica severa	9	6	3	2	1	-	-	5
Anemia de Fanconi	2	-	-	-	-	-	-	-
Mielodisplasia	1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	33	11	7	2	1	1	1	6

FIGURA 1. Curva de sobrevivência dos pacientes estudados.

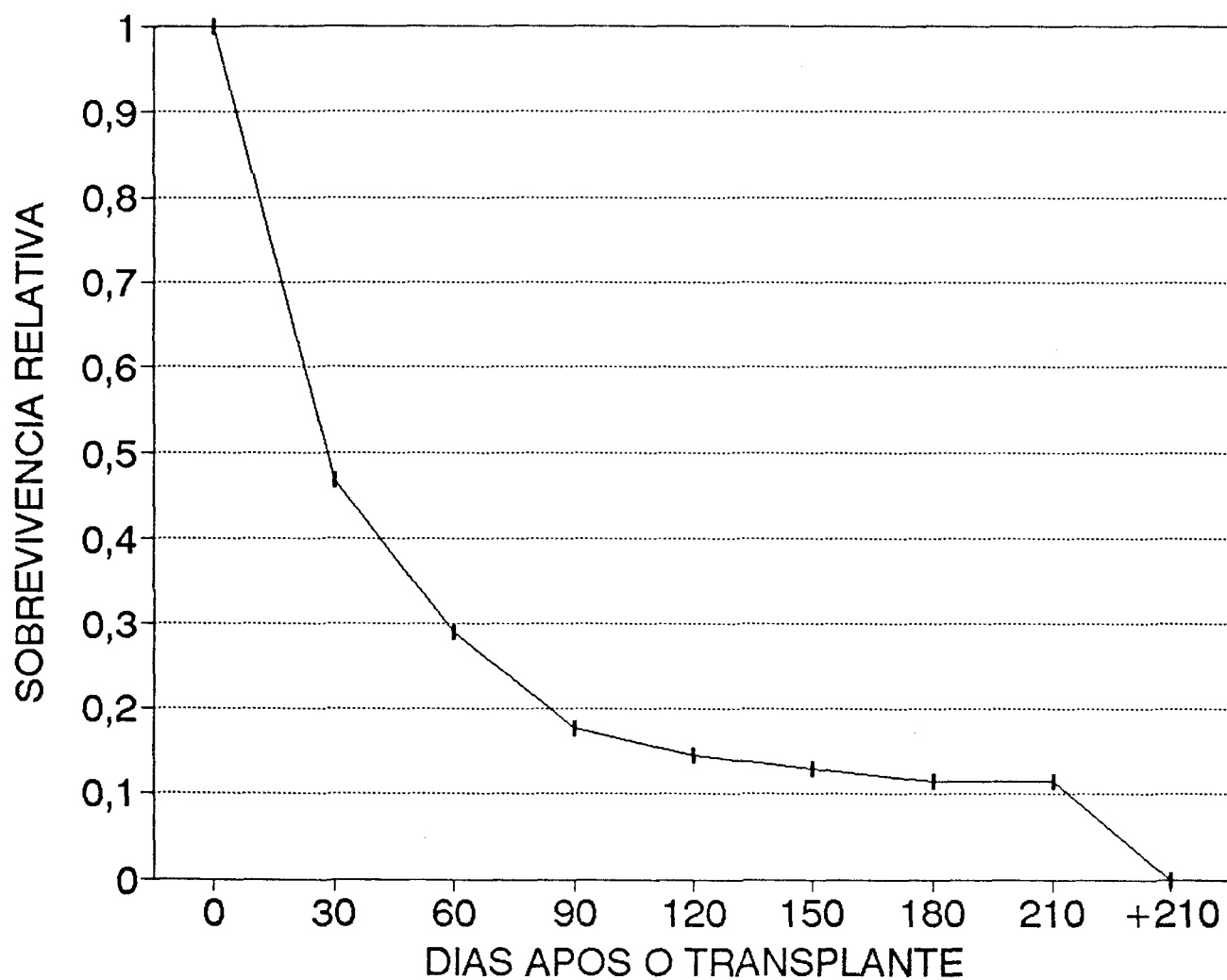


TABELA 8

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS ENCONTRADOS:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	6	7	3	1	-	-	1	2
Hemorragia pulmonar difusa	13	3	-	1	-	1	-	2
Congestão-edema-hemorragia	12	2	2	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	5	3	1	-	1	-	-	1
Pneumonia nec. com infarto	3	1	1	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	1	-	1	1	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	4	-	-	-	-	-	-	2
Outros	3	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	47	16	8	3	1	1	1	7

Em nossa casuística não encontramos pacientes que apresentassem padrão de granuloma necrotizante, granuloma não necrotizante, proteinose alveolar, pneumonite intersticial com exudato espumoso ou neoplasia.

Dos três pacientes classificados no padrão "outros", o paciente número 19 e o 24 apresentavam parênquima pulmonar próximo da normalidade e o paciente 29 apresentava apenas congestão.

A tabela 9 mostra a correlação entre a época do óbito e os padrões encontrados nos pacientes que apresentavam leucemia mielóide aguda como doença de base. Nos óbitos ocorridos até 30 dias após o transplante predominou o padrão congestão-edema-hemorragia, que representou 38% dos padrões deste período. Dano alveolar difuso e hemorragia pulmonar difusa representaram, juntos, 50% dos padrões deste período.

A tabela 10 mostra a correlação entre a época do óbito e os padrões encontrados nos pacientes que apresentavam leucemia mielóide crônica como doença de base. O maior número de padrões foi observado nos óbitos que aconteceram até 30 dias após o transplante, não havendo um predomínio marcante de um padrão sobre outro.

Na tabela 11 vemos a correlação entre a época do óbito e os padrões encontrados nos pacientes que apresentavam leucemia linfóide aguda como doença de base. Nos óbitos que ocorreram até 30 dias após o transplante o padrão predominante foi de hemorragia pulmonar difusa, 37% dos padrões deste período; dano alveolar difuso, congestão-edema-hemorragia e bronquite-bronquiolite tiveram incidências iguais neste período e representam juntos 54% dos padrões do período.

TABELA 9

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	2	1	-	-	-	-	1	-
Hemorragia pulmonar difusa	2	-	-	-	-	-	-	-
Congestão-edema-hemorragia	3	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	1	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia nec. com infarto	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	8	1	0	0	0	0	1	0

TABELA 10

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	-	2	2	-	-	-	-	1
Hemorragia pulmonar difusa	2	-	-	-	-	1	-	-
Congestão-edema-hemorragia	3	2	-	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	2	1	-	-	-	-	-	-
Pneumonia nec. com infarto	2	-	1	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	1	-	1	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	1	-	-	-	-	-	-	1
Outros	1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	10	5	4	0	0	1	0	2

TABELA 11

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	2	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia pulmonar difusa	4	1	-	-	-	-	-	-
Congestão-edema-hemorragia	2	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia nec. com infarto	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	2	-	-	-	-	-	-	-
Outros	1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	11	1	0	0	0	0	0	0

Na tabela 12 vemos a correlação entre a época do óbito e os padrões encontrados nos pacientes que apresentavam anemia aplástica severa como doença de base. O padrão de hemorragia pulmonar difusa representou 45% dos padrões vistos nos óbitos que ocorreram nos primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea. Entre 30 e 60 dias houve predomínio do padrão dano alveolar difuso, responsável por 44% dos padrões deste período. Nos óbitos ocorridos mais tardiamente não houve um predomínio de determinado padrão.

Nas tabelas 13 e 14 vemos a correlação entre a época do óbito e os padrões encontrados nos pacientes que apresentavam anemia de Fanconi e mielodisplasia, respectivamente, como doença de base. Todos os pacientes morreram nos primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea, não sendo observado um padrão predominante.

A tabela 15 mostra os casos de infecção que tiveram os agentes causais visualizados nas lâminas estudadas, correlacionando o encontro dos microorganismos com a época do óbito. Observamos que na maioria (54%) dos casos onde foram vistos fungos o óbito aconteceu nos primeiros 30 dias após o transplante. Nos óbitos entre 60 e 90 dias após o transplante encontramos a maior incidência do *Citomegalovírus*; neste período foram vistos 5 (45%) dos 11 casos.

A tabela 16 mostra os resultados das culturas para fungos nos fragmentos de pulmão retirados durante a necropsia e encaminhados ao Serviço de Micologia. Em 3 pacientes não foram enviados fragmentos de pulmão para cultura. Nas culturas realizadas, houve crescimento de fungos em 6 (60%). Nos casos positivos predominou o gênero *Aspergillus*.

TABELA 12

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
ANEMIA APLÁSTICA SEVERA:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	1	4	1	1	-	-	-	1
Hemorragia pulmonar difusa	5	2	-	1	-	-	-	2
Congestão-edema-hemorragia	3	-	2	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	1	2	1	-	1	-	-	1
Pneumonia nec. com infarto	-	1	-	1	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	-	-	-	-	-	-	-	1
Outros	1	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	11	9	4	3	1	0	0	5

TABELA 13

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
ANEMIA DE FANCONI:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	1	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia pulmonar difusa	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão-edema-hemorragia	1	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia nec. com infarto	1	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	1	-	-	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	4	0	0	0	0	0	0	0

TABELA 14

CORRELAÇÃO ENTRE A ÉPOCA DO ÓBITO E OS PADRÕES
HISTOPATOLÓGICOS NOS PACIENTES COM
MIELODISPLASIA:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Padrão histopatológico								
Dano alveolar difuso	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia pulmonar difusa	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão-edema-hemorragia	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia necrotizante	1	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia nec. com infarto	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonia não necrotizante	-	-	-	-	-	-	-	-
Bronquite-bronquiolite	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	1	0	0	0	0	0	0	0

TABELA 15

CORRELAÇÃO ENTRE OS MICROORGANISMOS
ENCONTRADOS E A ÉPOCA DO ÓBITO:

ÉPOCA DO ÓBITO	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
MICROORGANISMO								
Fungos	7	-	2	1	1	-	1	1
Citomegalovírus	2	3	5	-	-	-	-	1
TOTAL	9	3	7	1	1	-	1	2

TABELA 16

RESULTADOS DAS CULTURAS PARA FUNGOS NOS FRAGMENTOS
DE PULMÃO RETIRADOS POR OCASIÃO DA NECROPSIA:

RESULTADO	NÚMERO DE CASOS
Negativa	4
<i>Candida sp</i>	1
<i>Aspergillus sp</i>	3
<i>Aspergillus niger</i>	1
<i>Trichosporum beigelli</i>	1
Não realizada	3

Na tabela 17 observamos os eventos clínicos relevantes ocorridos próximos ao dia do óbito, de acordo com a época em que este ocorreu. Dos pacientes falecidos nos primeiros 30 dias após o transplante, 26 (79%) apresentavam infecção por ocasião do óbito e 14(42%) desenvolveram insuficiência respiratória aguda. Dos falecidos entre 30 e 60 dias após o transplante de medula óssea, 6(55%) apresentaram insuficiência respiratória aguda, 5(45%) infecção e 5(45%) doença enxerto contra hospedeiro. Todos os falecidos entre 60 e 90 dias após o transplante tinham infecção, 6 (86%) apresentavam doença enxerto contra hospedeiro e 4 (57%) insuficiência respiratória aguda. Rejeição ou doença enxerto contra hospedeiro estiveram presentes em todos os pacientes que morreram após 90 dias da realização do transplante de medula óssea. Dos pacientes falecidos após 210 dias do transplante 5 (83%) apresentavam infecção.

Na tabela 18 estão colocadas as causas imediatas do óbito nos 62 pacientes estudados. Como determinante principal do óbito predominaram as complicações pulmonares, presentes em 21 pacientes (34%). Em outros 21 pacientes (34%) não houve um determinante principal do óbito, 2 deles (3%) tiveram morte súbita e 19 (31%) tiveram vários fatores, inclusive as alterações pulmonares, como determinantes do óbito.

TABELA 17

CORRELAÇÃO ENTRE OS EVENTOS CLÍNICOS RELEVANTES
OCORRIDOS PRÓXIMOS AO DIA DO ÓBITO
E A ÉPOCA DO ÓBITO:

Época do óbito (em dias)	0-30	30-60	60-90	90-120	120-150	150-180	180-210	+210
Eventos clínicos								
Infecção	26	5	7	2	1	1	1	5
I.R.A.	14	6	4	1	1	-	1	2
D.E.C.H.	6	5	6	1	1	1	1	4
D.V.O.	8	1	1	1	-	-	-	-
Distúrbios metabólicos	12	2	2	1	-	-	-	-
Choque	6	-	1	-	1	1	-	-
F.M.O.	7	-	-	-	-	-	-	-
Falência de medula óssea	2	2	4	1	-	-	1	2
Total de óbitos no período	33	11	7	2	1	1	1	6

I.R.A.= Insuficiência respiratória aguda

D.E.C.H.= Doença enxerto contra hospedeiro

D.V.O.= Doença veno oclusiva

F.M.O.= Falência de múltiplos órgãos

TABELA 18

CAUSA IMEDIATA DO ÓBITO NOS 62 PACIENTES ESTUDADOS:

CAUSA	NÚMERO DE PACIENTES
Insuficiência respiratória aguda	21
Distúrbios metabólicos	11
Falência de múltiplos órgãos	7
Acidente vascular cerebral hemorrágico	2
Associação de vários fatores	19
Indeterminada	2

Na tabela 19 é feita a correlação entre os padrões histopatológicos encontrados nos pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda como causa principal do óbito e a doença de base que motivou o transplante. Dos 21 pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda como causa principal do óbito, a maioria (52%) tinha anemia aplástica severa como doença de base. No período que antecedeu ao óbito nestes 21 pacientes, 17 apresentaram quadro de pneumonite intersticial e 4 apresentaram hemoptise maciça. Dos 4 com hemoptise maciça, 3 tinham anemia aplástica severa e 1 tinha leucemia linfóide aguda. Dano alveolar difuso foi o padrão predominante sendo observado em 13 pacientes (62%). Nos pacientes portadores de anemia aplástica severa foram vistos 55% dos casos de dano alveolar difuso provocando insuficiência respiratória e óbito. Nos pacientes que apresentavam outra doença de base o achado de dano alveolar difuso também foi o mais freqüente nos casos de óbito provocados por insuficiência respiratória aguda.

Da figura 1 até a figura 12 são mostradas fotomicrografias obtidas durante a realização deste trabalho.

TABELA 19

CORRELAÇÃO ENTRE OS PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS ENCONTRADOS NOS
 PACIENTES QUE APRESENTARAM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA
 AGUDA COMO CAUSA PRINCIPAL DO ÓBITO
 E A DOENÇA DE BASE.

DOENÇA DE BASE	LMA	LMC	LLA	AAS	AF	MD
PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS						
DAD	2	2	-	1	-	-
DAD + HPD	-	-	1	3	-	-
DAD + CEH	-	1	-	-	-	-
DAD + PN	-	1	-	-	-	-
DAD + PNI	-	-	-	2	-	-
HPD	-	2	-	2	-	-
CEH	1	-	-	2	-	-
PN	-	-	-	1	-	-

DAD = Dano alveolar difuso

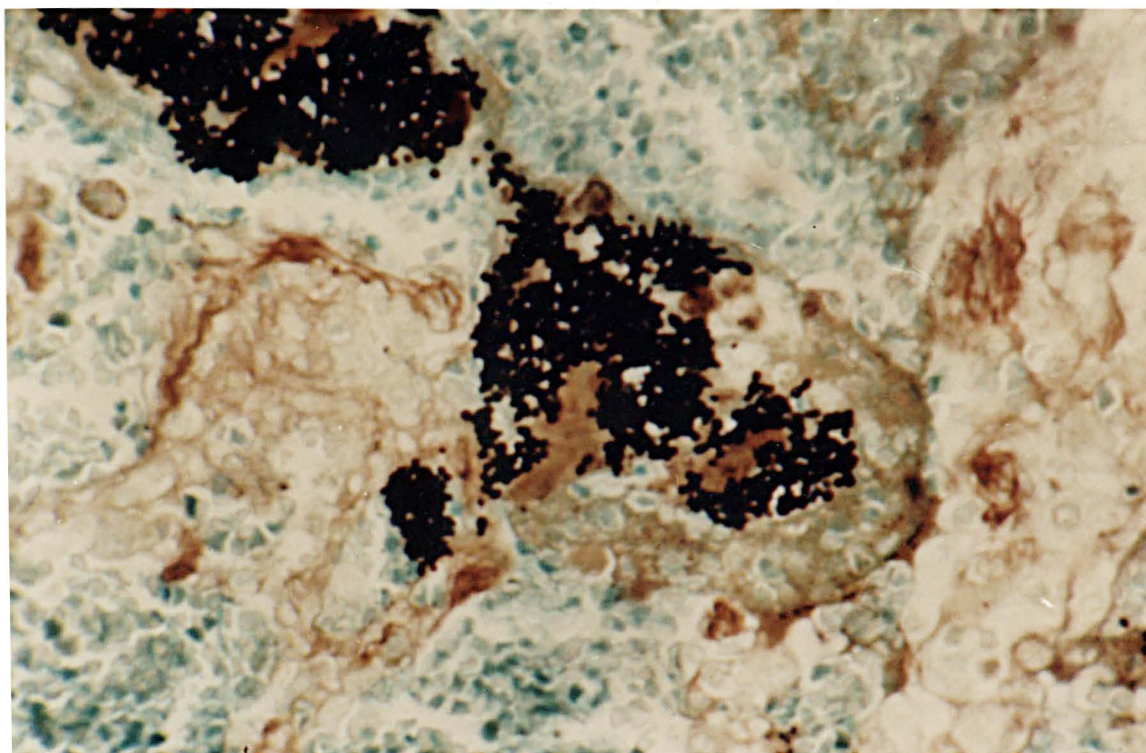
HPD = Hemorragia pulmonar difusa

CEH = Congestão-edema-hemorragia

PN = Pneumonia necrotizante

PNI = Pneumonia necrotizante com infarto

FIGURA 2. Fungos.



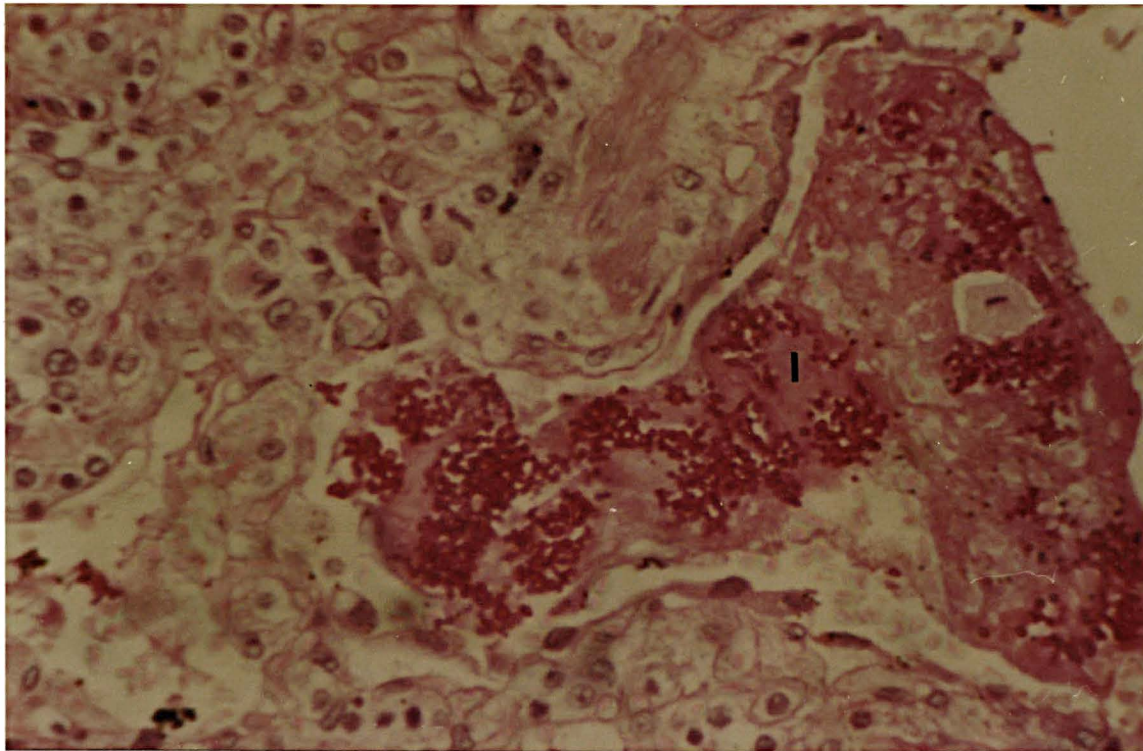
Agrupamento de fungos no interior de vasos onde se observa a presença de blastoconídeos de *Candida sp*, impregnados em negro pela prata.

Coloração: Impregnação argêntica (Grocott).

Aumento: 450x.

Paciente nº 9

FIGURA 3. Fungos.



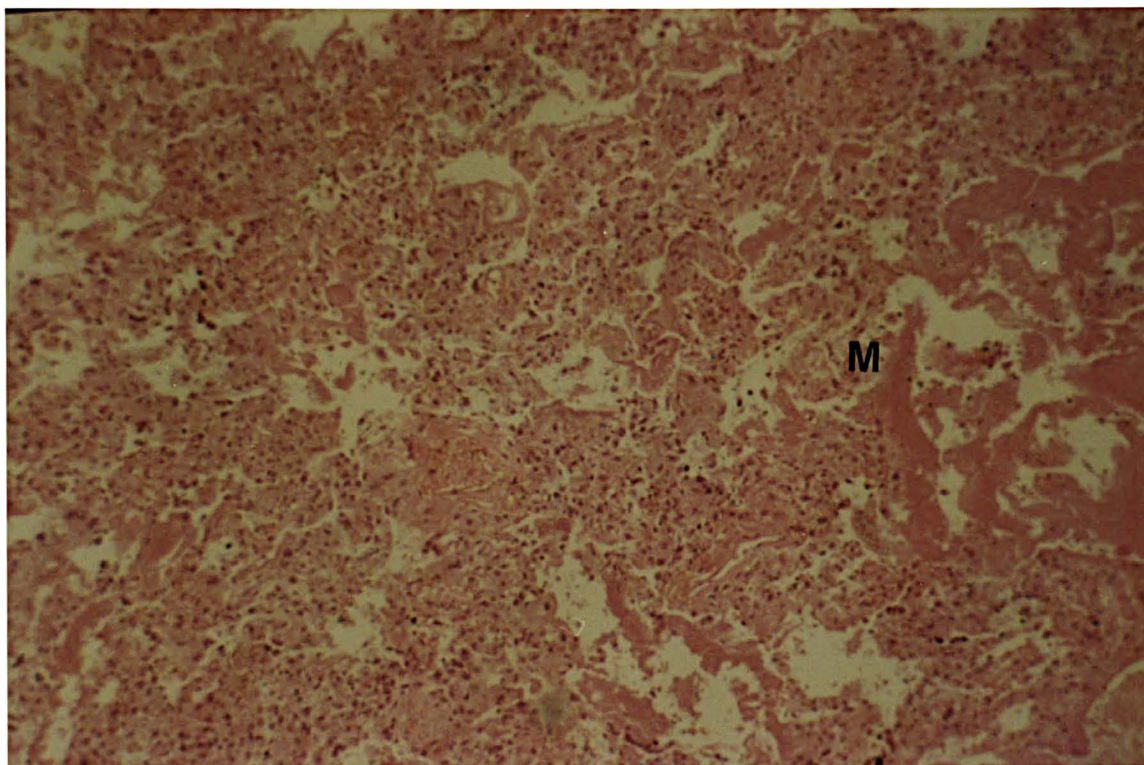
Blastoconídeos de *Candida* sp no interior (I) de um vaso, corados em vermelho.

Coloração: Ácido periódico de Schiff (PAS).

Aumento: 450x.

Paciente nº 9.

FIGURA 4. Dano alveolar difuso.



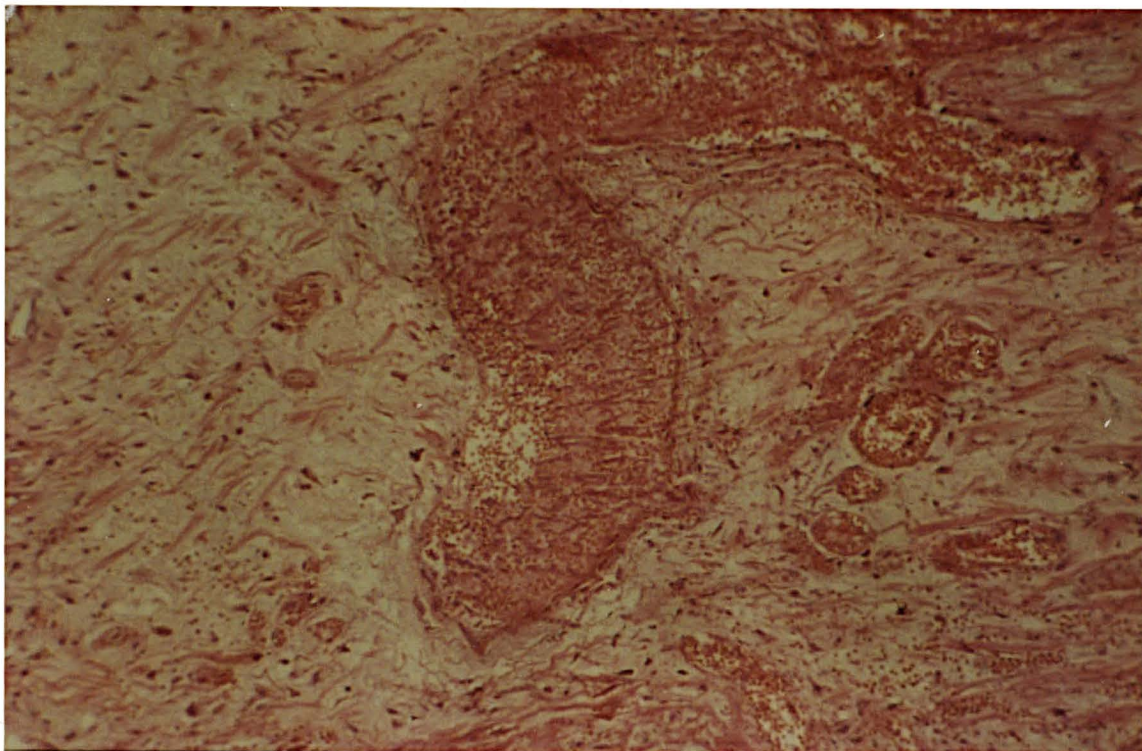
Área de parênquima pulmonar apresentando características de dano alveolar difuso. Há proliferação de pneumócitos tipo II, desarranjo da arquitetura pulmonar e formação de membranas hialinas (M).

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 100x.

Paciente nº 15.

FIGURA 5. Pneumonia necrotizante.



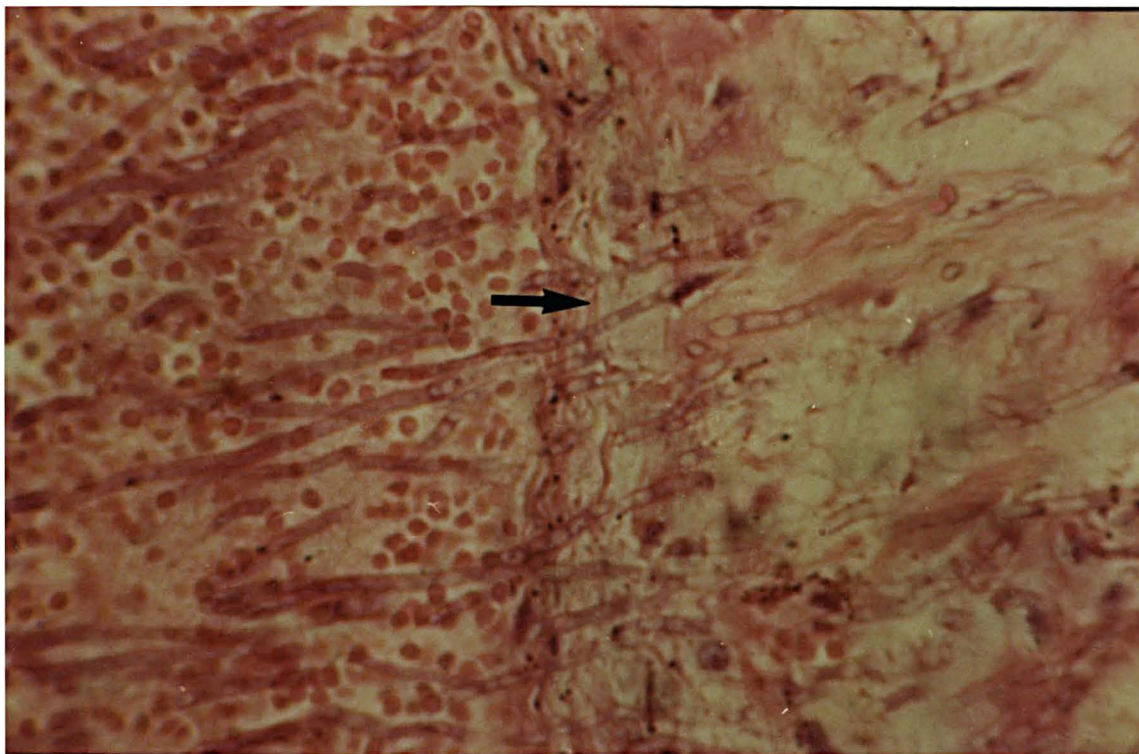
Pneumonia necrotizante produzida por *Aspergillus niger*.
O parênquima pulmonar teve sua arquitetura habitual destruída em virtude da necrose provocada pelo fungo. No centro da foto observa-se vaso com a luz preenchida por hifas, algumas delas atravessando a sua parede.

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 100x.

Paciente nº 48.

FIGURA 6. Fungos.



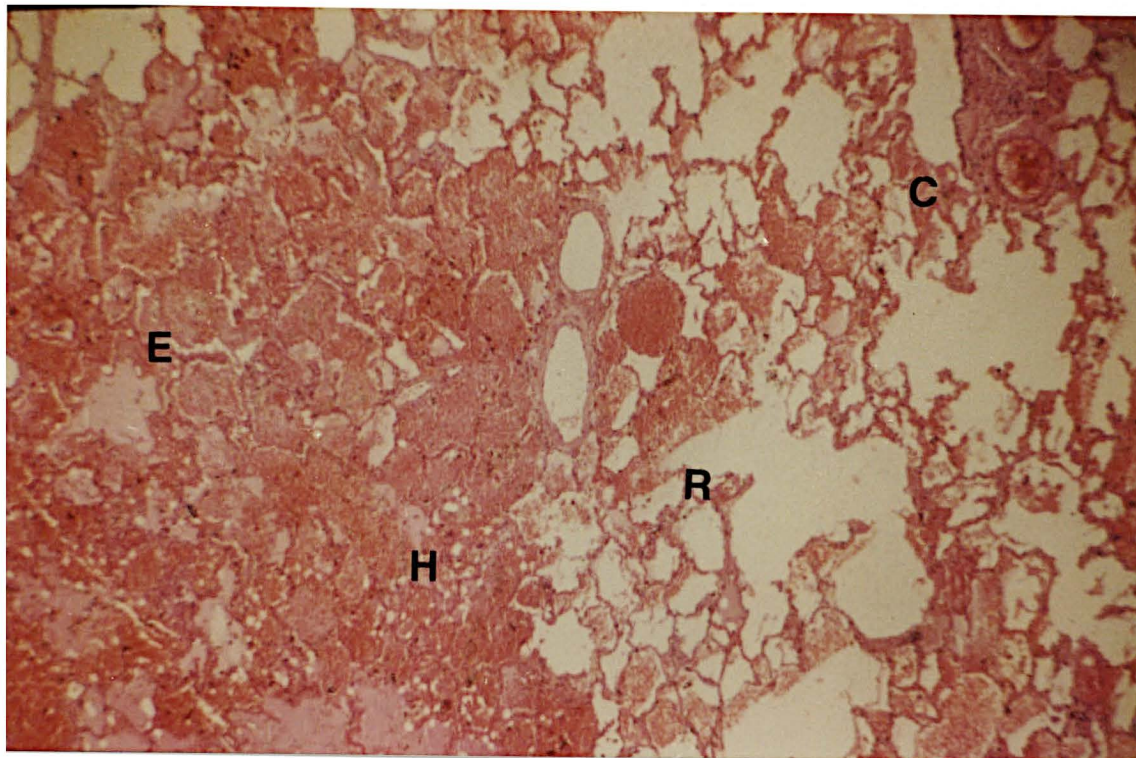
Detalhe da figura 5 mostrando hifas atravessando a parede do vaso (seta).

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 450x.

Paciente nº 48.

FIGURA 7. Congestão-Edema-Hemorragia.



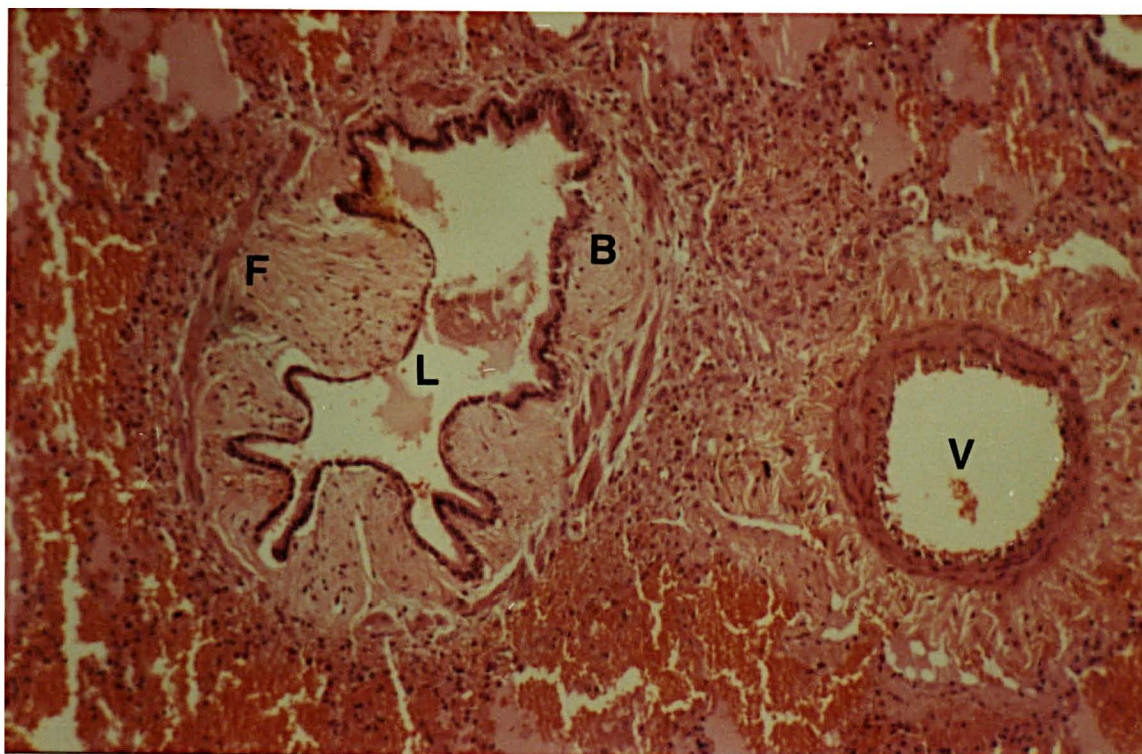
Vista panorâmica do parênquima pulmonar observando-se áreas relativamente preservadas (R) entremeadas por áreas onde há vasos congestionados (C), estando os alvéolos preenchidos por hemáceas (H) e material eosinofílico e amorfo (E).

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 40x.

Paciente nº 11.

FIGURA 8. Bronquite.



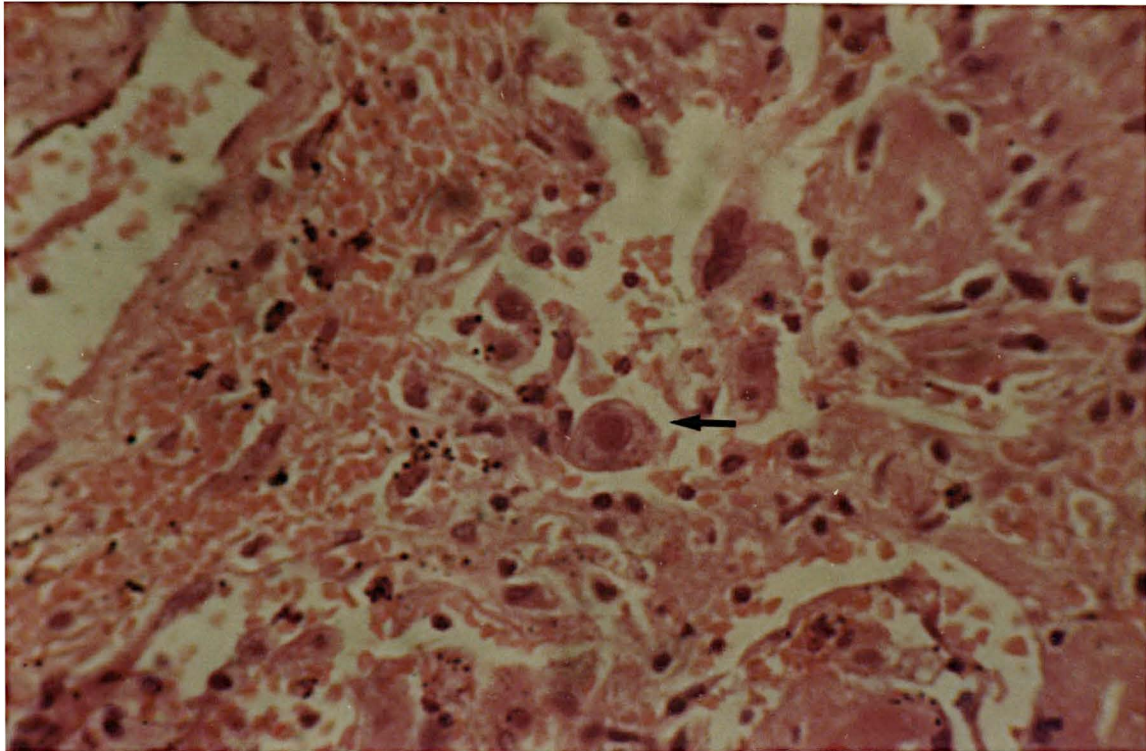
Fotomicrografia mostrando brônquio (B) e vaso (V). O brônquio apresenta pregueamento da mucosa, fibrose submucosa (F) e diminuição da sua luz (L). O epitélio brônquico está preservado.

Coloração: Hematoxilina e eosina

Aumento: 100x.

Paciente nº 6.

FIGURA 9. *Citomegalovírus*.



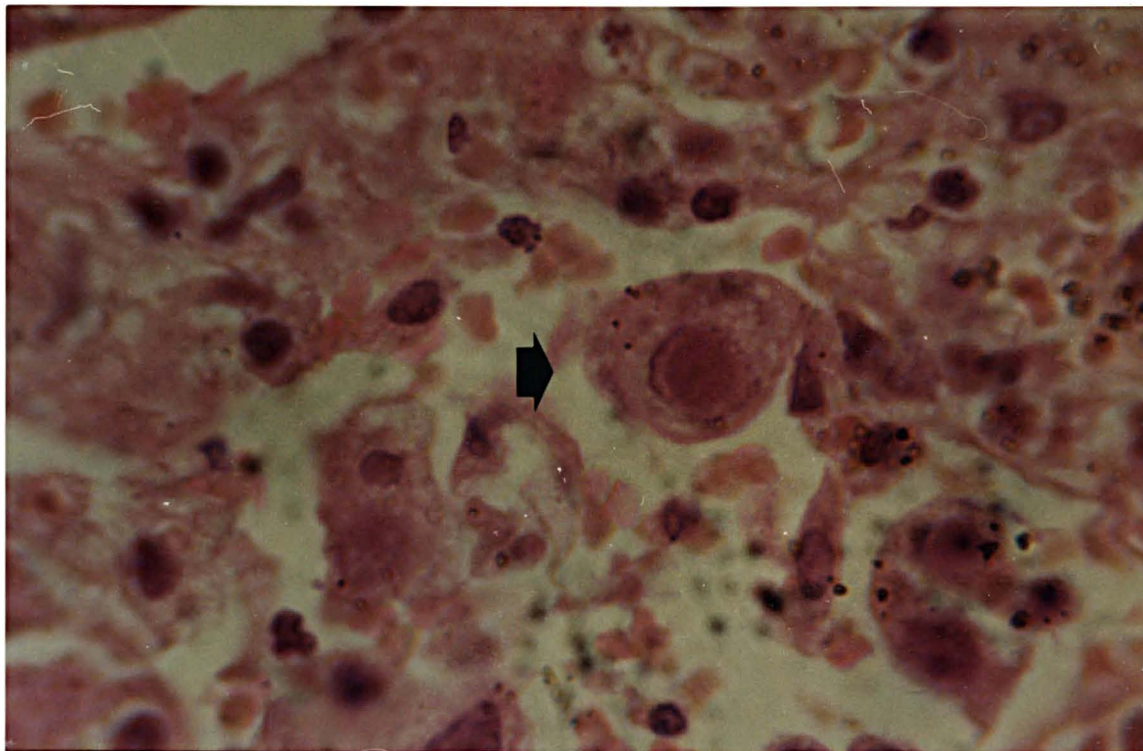
Citomegalovírus produzindo inclusões intracelulares (seta) e provocando dessaranjo da arquitetura pulmonar.

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 450x.

Paciente nº 37.

FIGURA 10. *Citomegalovírus*.



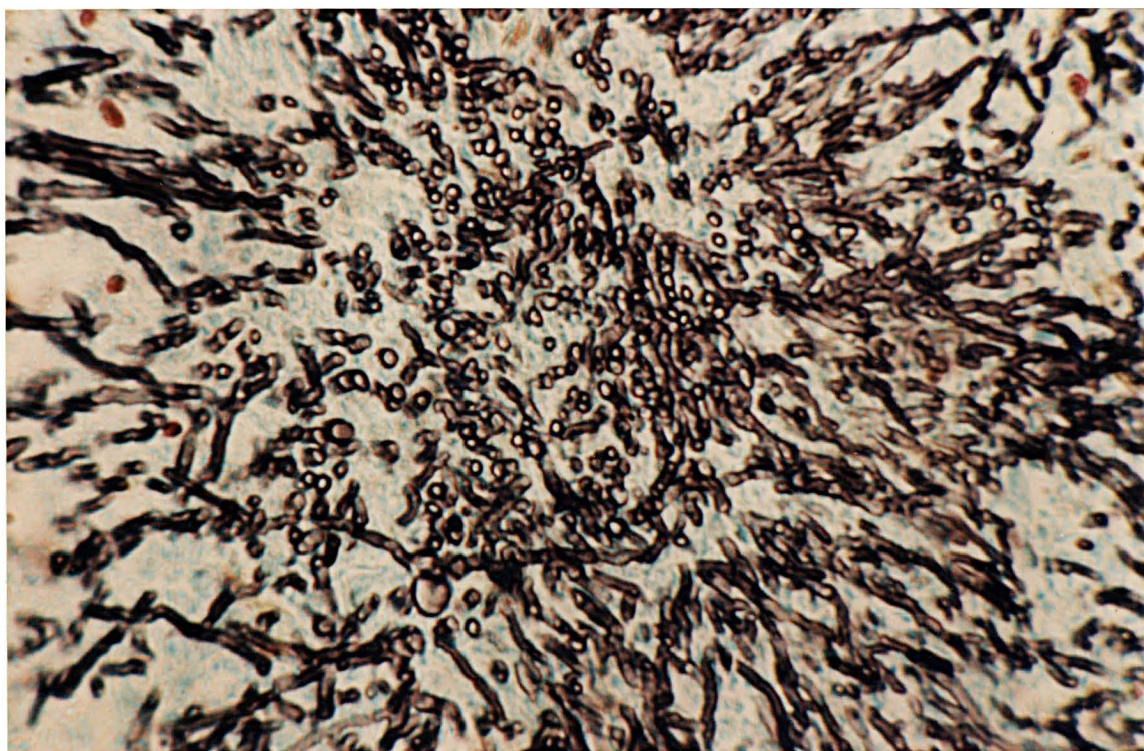
Célula infectada pelo *Citomegalovírus* vista em detalhe (seta). Observa-se citomegalia, com aumento tanto do núcleo quanto do citoplasma, inclusões anfofílicas intranucleares com um halo claro ao seu redor e inclusões intracitoplasmáticas.

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 1000x.

Paciente nº 37.

FIGURA 11. Fungos.



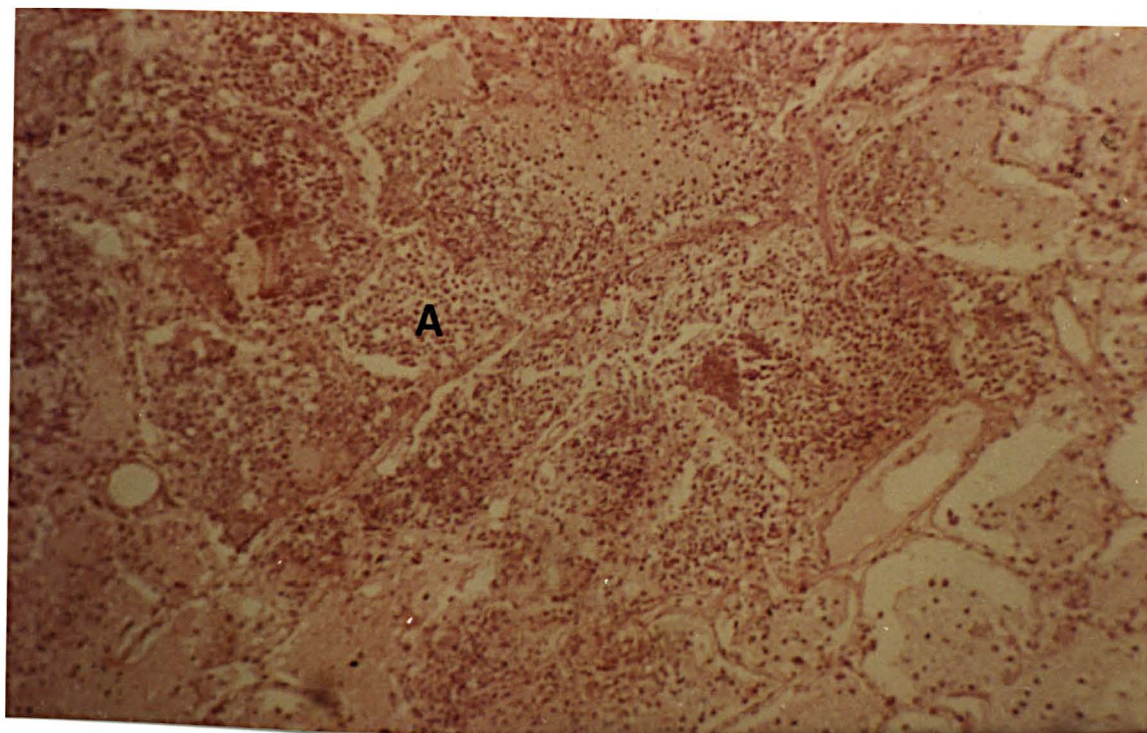
Infecção fúngica produzindo dano alveolar difuso. Há grande número de hifas impregnadas em negro pela prata, com distribuição radial e características morfológicas de hialohifomicose.

Coloração: Impregnação argêntica (Grocott).

Aumento: 450x.

Paciente nº 49.

FIGURA 12. Pneumonia não necrotizante.



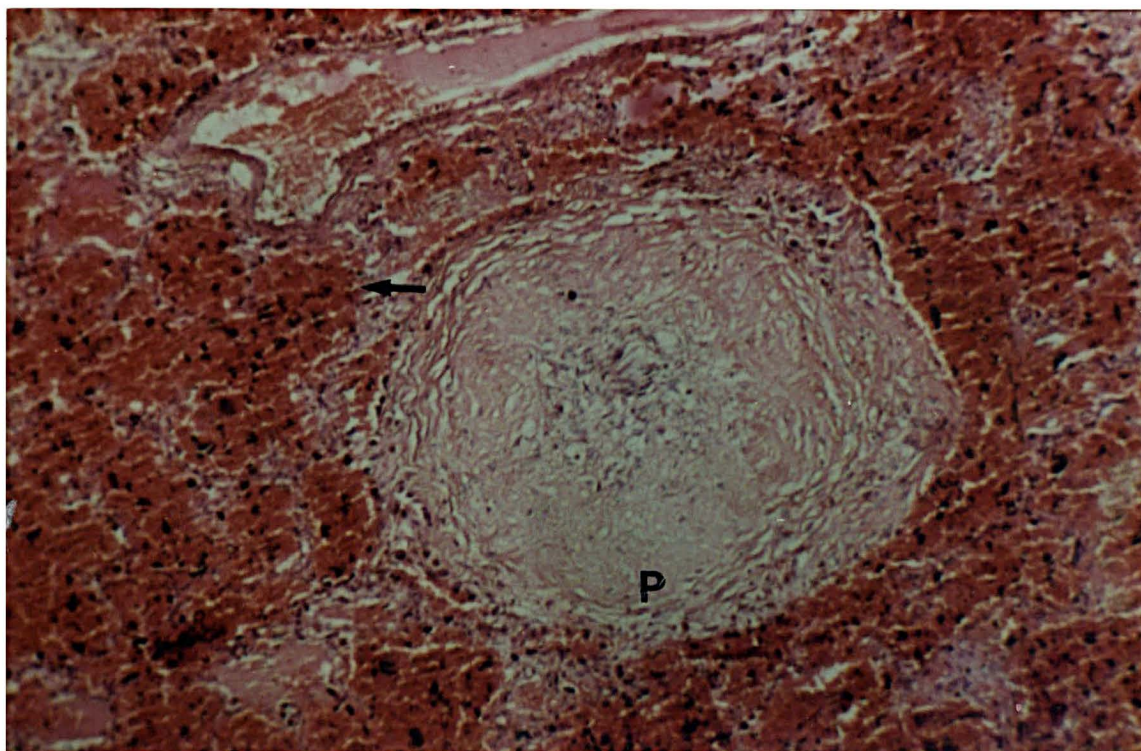
Pneumonia não necrotizante. Os alvéolos (A) encontram-se preenchidos por exudato fibrinoso e leucócitos polimorfonucleares. Os achados são semelhantes aos encontrados nas pneumonias bacterianas em indivíduos imuno-competentes.

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 100x.

Paciente nº 62.

FIGURA 13. Hemorragia pulmonar difusa.



No centro da foto observamos um vaso com esclerose na sua parede (P) e diminuição da luz. Os alvéolos que o circundam apresentam-se preenchidos por hemáceas (seta).

Coloração: Hematoxilina e eosina.

Aumento: 100x.

Paciente nº 25.

DISCUSSÃO :

Na nossa pesquisa não foram incluídos todos os dados referentes à evolução clínica dos pacientes nos períodos antes e após o transplante de medula óssea. Limitamo-nos a descrever apenas os eventos clínicos relevantes que ocorreram próximos ao dia do óbito, por este motivo as correlações anátomo-clínicas ficam prejudicadas.

Não pretendemos dar noção de sobrevivência dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, para tanto precisaríamos comparar o nosso grupo com o grupo dos pacientes que estavam vivos durante a realização deste trabalho.

O fato de só termos estudado os pacientes que morreram não pode dar uma idéia de todas as complicações pulmonares que ocorrem nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea porque nem sempre elas são fatais. Este fato dificulta a comparação dos nossos resultados com os resultados da literatura porque na grande maioria dos trabalhos publicados foram estudados pacientes vivos (CRAWFORD et al., 1989; JAFFE e MAKI, 1981; KROWKA et al., 1985; PECEGO et al., 1986; SHORTER et al., 1988; SPRINGMEYER et al., 1982; SPRINGMEYER et al., 1986; TUTSCHKA, 1987; ZAIA et al., 1987), sendo as complicações pulmonares diagnosticadas através de exames diversos da necropsia. Nos poucos trabalhos encontrados na li-

temperatura que trazem dados obtidos em necropsias (CRAWFORD et al., 1988; CORDONNIER et al., 1986; WEINER et al., 1986; NASH, 1982; SLOANE et al., 1983) o número de pacientes estudados com necropsia é pequeno, dificultando a comparação dos nossos resultados com os demais.

Dos 62 pacientes que estudamos, 59(95%) apresentavam alterações pulmonares relevantes, demonstrando que os pulmões são freqüentemente atingidos nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e que evoluem desfavoravelmente, contribuindo de maneira significativa para o óbito destes pacientes. No grupo em estudo a insuficiência respiratória aguda foi a causa principal do óbito em 21 pacientes (34%).

A insuficiência respiratória aguda é uma causa comum de óbito nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. DENARDO e colaboradores (1989) estudaram 158 pacientes transplantados, destes, 52 (33%) necessitaram internamento em unidade de terapia intensiva. Problemas respiratórios foram responsáveis por 50(32%) destes internamentos, 44 pacientes necessitaram ventilação mecânica e apenas 9 sobreviveram.

Na análise dos nossos resultados encontramos 3 grupos com características distintas. O grupo 1, composto pelos pacientes cujo óbito ocorreu nos primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea; o grupo 2 com os que faleceram entre 30 e 90 dias após o transplante de medula óssea e o grupo 3 com os que faleceram após 90 dias da realização do transplante de medula óssea.

O grupo 1 é constituído por 33 pacientes, 53% do total de pacientes estudados. O grupo 2 tem 18 pacientes (29%) e o grupo 3 tem 11 pacientes(18%).

O período dos primeiros 30 dias após a realização do transplante de medula óssea é crítico para os pacientes; principalmente em virtude do período de neutropenia que leva a um risco maior de adquirir infecções. Nesta fase os pacientes costumam estar mais expostos aos agentes capazes de determinar complicações sistêmicas e pulmonares; tanto é que a maior incidência de doença veno oclusiva, distúrbios metabólicos, choque e falência de múltiplos órgãos foi observada neste grupo. Além destas complicações existe a possibilidade de ocorrer rejeição e doença enxerto contra hospedeiro (GALE, 1985), que neste grupo foi pequena, sendo encontrada em apenas 6 pacientes (18%).

Por ocasião do óbito 26 pacientes do grupo 1(79%) apresentavam evidências de infecção. Destes, sete dos casos de fungos, correspondentes a 54% das infecções fúngicas observadas no total de pacientes estudados. A incidência de *Citomegalovírus* neste grupo foi baixa, sendo observados 2 casos, 18% do total de casos de *Citomegalovírus*. Este achado sugere que a maioria das alterações encontradas neste grupo foram produzidas pelos fungos e bactérias e menos pelo *Citomegalovírus*.

No grupo 2, 12 pacientes (67%) apresentavam evidências de infecção por ocasião do óbito. Dos pacientes do grupo 2 que faleceram entre 60 e 90 dias após o transplante de medula óssea, todos apresentavam infecção por ocasião do óbito. Foi encontrado neste grupo a maior incidência de infecção pelo *Citomegalovírus*, pois neste período incidiram 73% de todas as infecções por *Citomegalovírus*. Apenas 2 pacientes (15%) dos que apresentavam fungos foram observados neste grupo.

No grupo 3, 10 pacientes (91%) apresentavam evidências de infecção por ocasião do óbito. Foram vistos 4 casos de fungos, 31% do total, e apenas 1 caso de *Citomegalovírus*. Os padrões encontrados nestes pacientes não mostraram predominância de um sobre outro.

Doença enxerto contra hospedeiro ou rejeição foram observadas em todos os pacientes do grupo 3. O fato destes pacientes desenvolverem rejeição e serem submetidos ao segundo transplante de medula óssea fez com que voltassem a se comportar como os pacientes do grupo 1, ficando expostos aos mesmos riscos e podendo desenvolver as mesmas complicações observadas naqueles pacientes. Nos pacientes que receberam dois transplantes de medula óssea o dia do óbito foi contado a partir da realização do primeiro transplante, caso tivéssemos contado a partir do segundo transplante estes pacientes deixariam de pertencer ao grupo 3 e passariam para o grupo 1.

O padrão de dano alveolar difuso foi o achado mais freqüente nos pacientes do grupo 2, sendo visto em 56% deles. Neste período foram encontrados 50% dos casos com este padrão. No grupo 1 é possível que as agressões sofridas tenham sido muito intensas, determinando o óbito e não dando tempo para que mais pacientes desenvolvessem este tipo de padrão. O predomínio de *Citomegalovírus* sobre fungos nos pacientes do grupo 2 também ajuda a explicar a maior incidência de dano alveolar difuso neste grupo; pois, observamos que o *Citomegalovírus* costuma produzir mais este padrão do que a necrose observada nos casos de fungos.

Em 111 biopsias pulmonares " a céu aberto " realizadas até 180 dias após o transplante de medula óssea, CRAWFORD e

colaboradores (1988) observaram pneumonite intersticial idiopática em 30 casos (27%) e em todos eles as alterações histopatológicas eram compatíveis com dano alveolar difuso.

É descrito na literatura que o dano alveolar difuso evolue para pneumonia em organização e posteriormente para pneumonite intersticial crônica (CHURG, 1988). Dos casos de dano alveolar difuso nos pacientes por nós estudados apenas um paciente apresentava características de pneumonite intersticial crônica. Provavelmente em nossa casuística não houve tempo para alcançar o estágio de pneumonia em organização, devido ao óbito ser precoce.

Dos 20 casos em que foi observada hemorragia pulmonar difusa, 13 deles (65%) pertenciam ao grupo 1. O predomínio da hemorragia pulmonar difusa no grupo 1 é porque neste período os pacientes apresentam intensa plaquetopenia que predispõe à hemorragia. O padrão de hemorragia pulmonar difusa foi o mais encontrado nos pacientes do grupo 1, 13 pacientes, 39% dos pacientes deste grupo a desenvolveram.

CRAWFORD e colaboradores (1988) realizaram BPCA em 109 pacientes e observaram hemorragia pulmonar difusa em 9 (8%), sempre acompanhados por plaquetopenia abaixo de 20.000 por microlitro. A menor incidência observada pode ser em virtude do maior intervalo entre o transplante e a época do diagnóstico.

Também a coagulação intravascular disseminada associada a infecção pode resultar em hemorragia em vários órgãos (THURLBECK, 1988).

Congestão-edema-hemorragia ocorreu em 75% dos casos do grupo 1. O predomínio deste padrão correlaciona-se com o

maior número de complicações observadas nestes pacientes, uma vez que este padrão é inespecífico e reflete apenas que os pulmões também sofreram com as agressões que o paciente recebeu. Este padrão corresponde ao edema pulmonar agudo hemorrágico descrito por outros autores (SLOANE et al., 1983; SHELHAMER, 1991). SLOANE e colaboradores (1983) estudaram 29 necropsias e encontraram este padrão em 5 pacientes (16%); nós o encontramos em 14 (23%).

Os casos de congestão-edema-hemorragia que observamos podem representar fases bem iniciais do dano alveolar difuso, em que as alterações celulares ainda não ocorreram e as membranas hialinas ainda não são visíveis.

Dos casos de pneumonia necrotizante, 5(45%) ocorreram no grupo 1 e 4(36%) no grupo 2. A maior incidência de pneumonia necrotizante nos óbitos ocorridos nos primeiros 30 dias após o transplante de medula óssea correlaciona-se com a grande incidência de infecção neste período, sejam elas bacterianas, fúngicas ou virais. NASH (1982) observou que as infecções pulmonares causadas por estes microorganismos apresentam áreas de necrose inicialmente localizadas e que, com o progresso da infecção, tornam-se confluentes determinando o padrão de pneumonia necrotizante.

Em virtude do deficiente estado imunitário destes pacientes, principalmente nos períodos de neutropenia após o transplante, os microorganismos produzem grande destruição no parênquima pulmonar (ENGELHARD et al, 1986; SHELHAMER, 1991).

Este padrão não foi observado no grupo 3, 60% dos casos de pneumonia necrotizante com infarto foram encontrados no grupo 1 e 40% no grupo 2. As áreas de infarto são causadas

pela oclusão dos vasos por trombos, muitos deles provocados pelo agrupamento de fungos na luz dos vasos. A tendência para invadir os vasos sanguíneos e produzir infartos que os fungos possuem (NASH, 1982) pôde ser observada nos nossos casos.

Nos casos de pneumonia não necrotizante os achados são semelhantes aos encontrados nas pneumonias em indivíduos imunocompetentes (SLOANE et al., 1983). Era de se esperar que este padrão predominasse nos óbitos ocorridos após 90 dias do transplante, como observado no estudo de SLOANE e colaboradores (1983), porém isto não foi observado no nosso trabalho onde estes casos distribuíram-se igualmente nos três grupos.

O padrão de bronquite-bronquiolite não foi observado no grupo 2, 4 dos casos (67%) foram vistos no grupo 1 e 2 casos (33%) no grupo 3. Nos pacientes do grupo 1 o quadro fez parte das injúrias agudas sofridas pelos pacientes nas fases iniciais após o transplante ao passo que no grupo 3 houve predomínio das lesões crônicas, semelhantes aos quadros de bronquiolite obliterante. Todos os casos observados no grupo 3 apresentavam associação com a doença enxerto contra hospedeiro, concordando com os relatos da literatura (WYATT et al., 1984; HOLLAND et al., 1988).

Entre os padrões histopatológicos encontrados nos 62 pacientes estudados o predomínio foi do dano alveolar difuso e da hemorragia pulmonar difusa, os quais foram encontrados 20 vezes cada. Os três padrões mais encontrados, dano alveolar difuso em 20 pacientes, hemorragia pulmonar difusa em 20, congestão-edema-hemorragia em 16, representam 67% do total de padrões encontrados. Assim podemos dizer que na maioria dos pacientes encontramos alterações inespecíficas, constituídas

por respostas pulmonares comuns à diversas agressões, que não permitiram determinar a etiologia das alterações.

Não conseguimos estabelecer uma correlação entre os padrões histopatológicos encontrados e a doença de base. Observamos que o predomínio de determinado padrão se deveu mais à época em que ocorreu o óbito do que à doença de base que o paciente apresentava.

NASH, 1982; observou que os pulmões reagem à uma série de injúrias com um número limitado de padrões histopatológicos e que diferentes agentes etiológicos podem produzir respostas semelhantes ou idênticas.

Muitas das alterações por nós encontradas podem ter sido provocadas pelas medidas terapêuticas realizadas no período que antecedeu ao óbito, como por exemplo as manobras de reanimação cárdio-pulmonar, oxigenioterapia e ventilação mecânica.

Nos pacientes estudados foram observados 13 casos de infecções por fungos (20,967%). Destes, 7 casos (54%) foram observados nos pacientes que morreram nos primeiros 30 dias após o transplante. Em 12 casos as características morfológicas eram compatíveis com hialohifomicose. Apenas em um caso (paciente 9) observamos blastoconídeos. Nossos achados são semelhantes aos descritos na literatura (WARNOCK e RICHARDSON, 1991) tanto em termos de frequência quanto em termos de época de aparecimento.

As células com as inclusões características de *Citomegalovírus* foram vistas em 11 casos (17,74%). Em todos eles o *Citomegalovírus* estava produzindo lesão em graus variáveis de comprometimento do parênquima pulmonar. O encontro de Ci-

citomegalovírus predominou no grupo de pacientes que morreram entre 60 e 90 dias após o transplante; neste período encontramos 5 casos, 45% do total observado.

MACASAET e colaboradores (1975) demonstraram que os achados histopatológicos são menos sensíveis que outros métodos de identificação viral no diagnóstico das infecções pelo *Citomegalovírus*. Como nos nossos casos foi realizada apenas a pesquisa histopatológica é provável que tenhamos deixado de fazer o diagnóstico de infecção pelo *Citomegalovírus* em alguns casos.

Em 2 pacientes verificamos a presença concomitante de fungos e de *Citomegalovírus*, não permitindo inferir que as alterações foram produzidas por um ou outro agente.

Tanto nos casos de fungos quanto nos de *Citomegalovírus* não encontramos um padrão histopatológico específico destes microorganismos. Observamos que comumente eles produzem necrose, com pouca ou nenhuma reação celular, e hemorragia. HACKMAN (1984) observou que dificilmente se encontra proliferação de polimorfonucleares como resposta a estes agentes agressores.

Dos 13 pacientes com infecção fúngica, a maioria (10 pacientes) apresentava áreas de necrose no parênquima pulmonar. Nos 11 casos de *Citomegalovírus*, áreas de necrose foram observadas em 5 e dano alveolar difuso em 5.

WATSON, 1983; estudou infecções pulmonares após transplante de medula óssea em 17 centros de transplantes. Nos pacientes de Minneapolis a doença fúngica invasiva estava associada com 30% de todos os óbitos, doença viral com 18% e doença bacteriana com 10%. No grupo de Seattle 30% de todas as

necropsias realizadas mostraram candidose invasiva.

Nos pacientes que estudamos, a doença fúngica pulmonar estava associada com 21% dos óbitos e observamos apenas 1 caso (2%) de candidose.

No estudo de WATSON, 1983; a incidência de infecção fúngica nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea por aplasia foi duas vezes maior do que os transplantados por leucemia aguda, provavelmente em virtude do tempo maior de neutropenia na aplasia medular. No nosso trabalho a infecção fúngica foi mais encontrada nos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica, onde encontramos 5 (38%) dos 13 casos. Nos pacientes que foram submetidos ao transplante de medula óssea por apresentarem anemia aplástica severa, encontramos 4 (31%) dos casos de infecção pulmonar por fungos.

Em 40 pacientes da nossa casuística (65%) a etiologia das alterações não pode ser determinada com base nos dados que dispomos.

Na literatura médica também observamos a dificuldade encontrada por diversos autores para obter um diagnóstico etiológico nos casos de pneumonite intersticial. VALTEAU e colaboradores (1988) observaram que a maioria dos casos de pneumonite intersticial foi produzida por causas outras que não as bactérias e os fungos. Mesmo após a análise histopatológica, metade dos casos de pneumonite intersticial estudados por WINGARD e colaboradores (1988) e mais de 60% dos estudados por WEINER e colaboradores (1986) foram consideradas idiopáticas.

SLOANE et al, 1983; estudaram 32 necropsias realizadas em pacientes que haviam sido submetidos ao transplante de me-

dula óssea. A idade dos pacientes variou de 10 a 46 anos (média de 28 anos) e a sobrevida variou de 2 a 120 semanas (média de 27 semanas). Não observaram diferença significativa da idade média dos pacientes nos diversos grupos de alterações histopatológicas por eles estudados. Encontraram pneumonite intersticial em 50% dos casos, sendo que em metade deles foram vistas inclusões virais típicas de *Citomegalovírus*. Edema pulmonar hemorrágico agudo foi observado em 16% dos casos, anormalidades vasculares em 50%, pneumonia bacteriana em 28%, pneumonia por fungos em 3%, pneumonia por *Pneumocystis carinii* em 6%, infiltração leucêmica em 6% e pulmão normal em 6% dos casos. Nos casos de pneumonia bacteriana os achados foram semelhantes aos encontrados nos pacientes imunocompetentes, porém, a intensidade do infiltrado neutrofílico estava reduzida.

Não observamos presença de colônias bacterianas no parênquima pulmonar dos pacientes que estudamos provavelmente em virtude da terapêutica antimicrobiana que os pacientes receberam nos dias que antecederam ao óbito.

No material que estudamos não foi identificado o *Pneumocystis carinii*, nem mesmo a pneumonite com exudato espumoso, padrão característico de alteração pulmonar quando ocorre infecção por este microorganismo (THURLBECK, 1988; NASH, 1982). A ausência do *Pneumocystis carinii* no material por nós estudado deve ser decorrente da profilaxia medicamentosa recebida como parte das medidas realizadas nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

NASH, 1982; constatou que as condições que levam à produção de dano pulmonar são difíceis de serem determinadas,

sendo que em algumas situações nem mesmo a necropsia consegue resolver esta questão.

Como em praticamente todos os pacientes foram observadas alterações pulmonares podemos supor que os pulmões contribuíram de maneira significativa, direta ou indiretamente, para a morte destes pacientes.

A associação das complicações pulmonares com os casos de infecção, doença enxerto contra hospedeiro e rejeição alerta-nos para a importância da profilaxia destas situações pois se conseguirmos evitá-las poderemos diminuir a ocorrência das complicações pulmonares nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

A realização de outros estudos prospectivos, correlacionando as manifestações clínicas, exames laboratoriais, radiológicos e anátomo-patológicos deve ser implementada para uma melhor compreensão das alterações pulmonares nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

CONCLUSÕES:

1. Os pulmões estão freqüentemente comprometidos nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, principalmente naqueles que desenvolvem complicações que culminam com a morte.

2. Dos 62 pacientes estudados, 59(95%) apresentavam alterações no parênquima pulmonar que certamente colaboraram para o óbito.

3. Na maioria das vezes as alterações pulmonares são inespecíficas, comuns a uma série de situações e não conseguimos identificar a sua etiologia.

4. Dano alveolar difuso, hemorragia pulmonar difusa e congestão-edema-hemorragia foram os padrões histopatológicos mais encontrados nos 62 pacientes estudados.

5. Apenas nos casos em que encontramos fungos ou *Citomegalovírus* pudemos estabelecer uma etiologia para explicar as alterações pulmonares encontradas.

6. A codificação que criamos para as alterações morfológicas e a classificação das mesmas em padrões histopatológicos de reações pulmonares permite uma melhor análise deste grupo de pacientes, inclusive permitindo estimar qual ou quais os padrões que poderemos encontrar nos óbitos ocorridos em determinados períodos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 ASCENSAO, João L.; AHMED, Tauseef; ARLIN, Zalmen A. Autologous and allogeneic bone marrow transplant. New York State Journal of Medicine, Lake Success, v. 86, n. 4, p. 178-183, Apr. 1986.
- 2 BATES, David V. Airways Structure and Function. In : _____. Respiratory function in disease. 3. ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 1989. p. 9-21.
- 3 BENZ-LEMOINE, E.; DELWAIL, V.; CASTEL, O. et al. Nosocomial legionnaire's disease in a bone marrow transplant unit. Bone marrow transplantation, London, v. 7, n. 1, p. 61-63, Jan. 1991.
- 4 BESCHORNER, William E.; SARAL, Rein; HUTCHINS, Grover M. et al. Lymphocytic bronchitis associated with graft-versus-host disease in recipients of bone-marrow transplants. New England Journal of Medicine, Boston, v. 299, n. 19, p. 1030-1036, Nov. 1978.
- 5 BESCHORNER, W. E.; HUTCHINS, G.M.; BURNS, W.H. et al. Cytomegalovirus pneumonia in bone marrow transplant recipients : miliary and diffuse patterns. American Review of Respiratory Disease, New York, v. 122, n. 1, p. 107-114, July 1980.
- 6 BORTIN, M. M.; KAY, H. E. M.; GALE, R. P. et al. Factors associated with interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation for acute leukaemia. Lancet, London, v. 1, n. 8269, p. 437-439, Feb. 1982.
- 7 BORTIN, Mortimer M.; RIMM, Alfred A. Increasing utilization of bone marrow transplantation. Transplantation, Baltimore, v. 42, n. 3, p. 229-234, Sept. 1986.
- 8 BORTIN, M. M.; RIMM, A. A. Increasing utilization of bone marrow tranplantation. II : Results of the 1985-1987 survey. Transplantation, Baltimore, v. 48, n. 3, p. 453-458, Sept. 1989.

- 9 CHURG, Andrew. Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host. In : THURLBECK, William M. Pathology of the lung. New York : Thieme Medical Publishers, 1988. p. 247-62.
- 10 COLBY, Thomas V.; LOMBARD, Charles; YOUSEM, Samuel A. et al. Atlas of Pulmonary Surgical Pathology. Philadelphia : W.B. Saunders, 1991. 380 p.
- 11 COOPER JR., J. Allen D.; WHITE, Dorothy A.; MATTHAY, Richard A. Drug-induced pulmonary disease. American Review of Respiratory Diseases, New York, v. 133, n. 2, p. 321-340, Feb. 1986.
- 12 CORDONNIER, Catherine; BERNAUDIN, Jean-Francois; BIERLING, Philippe et al. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation : A study of 130 consecutive transplanted patients. Cancer, Philadelphia, v. 58, n. 5, p. 1047-1054, Sept. 1986.
- 13 CRAWFORD S. W.; BOWDEN R. A.; HACKMAN R. C. et al. Rapid detection of Cytomegalovirus pulmonary infection by bronchoalveolar lavage and centrifugation culture. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 108, n. 2, p. 180-185, Feb. 1988.
- 14 CRAWFORD, Stephen W.; HACKMAN, Robert C.; CLARK, Joan G. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. Chest, Park Ridge, v. 94, n. 5, p. 949-953, Nov. 1988.
- 15 CRAWFORD, Stephen W.; HACKMAN, Robert C.; CLARK, Joan G. Biopsy diagnosis and clinical outcome of persistent focal pulmonary lesions after marrow transplantation. Transplantation, Baltimore, v. 48, n. 2, p. 266-271, Aug. 1989.
- 16 CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN ALLOGRAFT RECIPIENTS. Lancet, London, v. 1, n. 8633, p. 303-304, Feb. 1989.
- 17 DENARDO, Scott J.; OYE, Robert K.; BELLAMY, Paul E. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. Critical Care Medicine, Baltimore, v. 17, n. 1, p. 4-6, Jan. 1989.
- 18 ENGELHARD, Dan; MARKS, Melvin I.; GOOD, Robert A. Infections in bone marrow transplantation recipients. Journal of Pediatrics, St. Louis, v. 108, n. 3, p. 335-346, Mar. 1986.
- 19 EPLER, G. R.; COLBY, T. V. ; MCLOUD, T. C. et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia. New England Journal of Medicine, Boston, v. 312, n. 3, p. 152-158, Jan. 1985.

- 20 FRASER, R.G.; PARÉ, J.A.P.; PARÉ, P.D. et al. Diagnosis of diseases of the chest. 3. ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1988/1991. v. 1, p. 315-387, p. 388-457; v. 2, p. 774-1176; v. 4, p. 2417-2446.
- 21 GALE, R. P.; CHAMPLIN, R. E. Bone marrow transplantation in leukemia : critical analysis and controlled clinical trials. Recent advances in bone marrow transplantation. New York : Alan R. Liss, 1983. p. 71-94.
- 22 GALE, Robert Peter. Bone marrow transplantation. Critical Reviews in Oncology-Hematology, Amsterdam, v. 2, n. 3, p. 261-94, Mar. 1985.
- 23 GALE, Robert Peter; CHAMPLIN, Richard E. Bone marrow transplantation in acute leukaemia. Clinics in Haematology, London, v. 15, n. 3, p. 851-872, Aug. 1986.
- 24 GEDDES, D.M.; CORRIN, B. BREWERTON, D.A. et al. Progressive airway obliteration in adults and its association with rheumatoid disease. Quarterly Journal of Medicine, Oxford, v. 46, n. 184, p. 427-444, Oct. 1977.
- 25 GLORIEUX, Philippe; BOUFFET, Eric; PHILIP, Irene et al. Metastatic interstitial pneumonitis after autologous bone marrow transplantation : A consequence of reinjection of malignant cells? Cancer, Philadelphia, v. 58, n. 9, p. 2136-2139, Nov. 1986.
- 26 GRUNDY, Jane E.; SHANLEY, John D.; GRIFFITHS, Paul D. Is Cytomegalovirus interstitial pneumonitis in transplant recipients an immunopathological condition? Lancet, London, v. 2, n. 8566, p. 996-999, Oct. 1987.
- 27 HACKMAN, Robert C. Lower Respiratory Tract. In : SALE, G.E.; SHULMAN, H.M. The Pathology of bone marrow transplantation. New York : Masson, 1984. p. 156-170.
- 28 HACKMAN, Robert C.; MADTES, David K.; PETERSEN, Finn B. et al. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. Transplantation, Baltimore, v. 47, n. 6, p. 989-992, June 1989.
- 29 HOLLAND, H. K.; WINGARD, John R.; BESCHORNER, William E. et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. Blood, Duluth, v. 72, n. 2, p. 621-627, Aug. 1988.
- 30 JAFFE, Jeffrry P.; MAKI, Dennis G. Lung biopsy in immunocompromised patients : one institution's experience and an approach to management of pulmonary disease in the compromised host. Cancer, Philadelphia, v. 48, n. 5, p. 1144-1153, Sept. 1981.

- 31 KADOTA, R. P.; SMITHSON, W. A. Bone marrow transplantation for diseases of childhood. Mayo Clinic Proceedings, Rochester, v. 58, n. 3/4, p. 171-184, Mar./Apr. 1984.
- 32 KROWKA, Michael J.; ROSENOW, Edward C.; HOAGLAND, Clark. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest, Park Ridge, v. 87, n. 2, p. 237-246, Feb. 1985.
- 33 LINK, H.; REINHARD, U.; BLAUROCK M. et al. Lung function changes after allogenic bone marrow transplantation. Thorax, London, v. 41, n. 7, p. 508-512, July 1986.
- 34 LIPTON, J. H.; RUSSEL, J. A.; BURGESS, K. R. et al. Fat embolization and pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation. Medical and Pediatric Oncology, New York, v. 15, n. 1, p. 24-27, Jan. 1987.
- 35 MACASAET, Francisco F.; HOLLEY, Keith E.; SMITH, Thomas F. et al. Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. II : Incidence of inclusion bodies and related pathologic data. American Journal of Clinical Pathology, Philadelphia, v. 63, n. 6, p. 859-865, June 1975.
- 36 MAUNDER, Richard J.; HACKMAN, Robert C.; RIFF, Eduardo et al. Occurrence of the adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. American Review of Respiratory Diseases, New York, v. 133, n. 2, p. 313-316, Feb. 1986.
- 37 MEYERS, Joel D.; FLOOURNOY, Nancy; THOMAS, E. Donnal. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: a review of ten years experience. Reviews of Infectious Diseases, Chicago, v. 4, n. 6, p. 1119-1132, Nov./Dec. 1982.
- 38 MICHALANY, Jorge. Técnica histológica em anatomia patológica. São Paulo : Editora Pedagógica e Universitária, 1980. 277 p.
- 39 MILBURN, Heather J.; PRENTICE, H. Grant; DU BOIS, R. M. Role of bronchoalveolar lavage in the evaluation of interstitial pneumonitis in recipients of bone marrow transplants. Thorax, London, v. 42, n. 10, p. 766-772, Oct. 1987.
- 40 MILLER, Wesley; FLYNN, Patrick; MCULLOUGH, Jeffrey et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation : an association with acute graft-v-host disease. Blood, Duluth, v. 67, n. 4, p. 1162-1167, Apr. 1986.
- 41 NASH, Gerald. Pathologic features of the lung in the immunocompromised hosts. Human Pathology, Philadelphia, v. 13, n. 9, p. 841-858, Sept. 1982.

- 42 NEGLIA, Joseph P.; HURD, David D.; FERRIERI, Patricia et al. Invasive Scopulariopsis in the immunocompromised host. The American Journal of Medicine, Newton, v. 83, n. 6, p. 1163-1166, Dec. 1987.
- 43 PASQUINI, Ricardo. Transplante de Medula Óssea na Anemia Aplástica Severa: Estudo em 108 pacientes. Curitiba, 1991. 119 p. Tese (Professor Titular em Clínica Médica) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 1991.
- 44 PASQUINI, Ricardo; FERREIRA, Eurípedes. Transplante de Medula Óssea. In : OLIVEIRA, Halley Pacheco. Hematologia Clínica. 3. ed. Rio de Janeiro : Atheneu, 1988. p. 561-577.
- 45 PAULIN, Thomas; RINGDÉN, Olle; NILSON, Bo et al. Variables predicting bacterial and fungal infections after allogeneic marrow engraftment. Transplantation, Baltimore, v. 43, n. 3, p. 393-398, Mar. 1987.
- 46 PECEGO, Ricardo; HILL, Roger; APPELBAUM, Frederick R. et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. Transplantation, Baltimore, v. 42, n. 5, p. 515-517, Nov. 1986.
- 47 PETERSON, Michael W.; PRATT, Alan D.; NUGENT, Keneth M. Pneumonia due to *Histoplasma capsulatum* in a bone marrow transplant recipient. Thorax, London, v. 42, n. 9, p. 698-699, Sept. 1987.
- 48 RALPH, David D.; SPRINGMEYER, Steven, C.; SULLIVAN, Keith M. et al. Rapidly progressive air-flow obstruction in marrow transplant recipients. American Review of Respiratory Diseases, New York, v. 129, n. 4, p. 641-644, Apr. 1984.
- 49 ROCA, J.; GRANENA, A.; RODRIGUEZ-ROISIN, R. et al. Fatal airways disease in an adult with chronic graft-v-host disease. Thorax, London, v. 37, n. 1, p. 77-78, Jan. 1982.
- 50 RUBIN, R. H.; TOLKOFF-RUBIN, N.E. Infection: the new problems. Transplantation Proceedings, E. Norwalk, v. 21, n. 1, p. 1440-1445, Feb. 1989.
- 51 SALE, George E.; HACKMAN, Robert C. Pathology of infectious after bone marrow transplantation. In : SALE, George E.; SHULMAN, H.M. (Ed.). The pathology of bone marrow transplantation. New York : Masson, 1984, p. 199-214.
- 52 SHELHAMER, James. Respiratory disease in the immunosuppressed host. Philadelphia : J. B. Lippincott, 1991. 784 p.

- 53 SHORTER, Nicholas A.; ROSS III, Arthur J.; AUGUST, Charles et al. The usefulness of open lung biopsy in the pediatric bone marrow transplantation population. Journal of Pediatric Surgery, New York, v. 23, n. 6, p. 533-537, June 1988.
- 54 SLOANE, J.P.; DEPLEDGE, M.H.; POWLES, R.L. et al. Histopathology of the lung after bone marrow transplantation. Journal of Clinical Pathology, London, v. 36, n. 5, p. 546-554, May 1983.
- 55 SMITH, Thomas F.; HOLLEY, Keith, E.; KEYS, Thomas F. Cytomegalovirus studies of autopsy tissue. I : Virus isolation. American Journal of Clinical Pathology, Philadelphia, v. 63, n. 6, p. 854-858, June 1975.
- 56 SPRINGMEYER, Steven C.; SILVESTRI, Ronald C.; SALE, George E. et al. The role of transbronchial biopsy for the diagnosis of diffuse pneumonias in immunocompromised marrow transplant recipients. American Review of Respiratory Diseases, New York, v. 126, n. 5, p. 763-65, May 1982.
- 57 SPRINGMEYER, Steven C.; HACKMAN, Robert C.; HOLLE, Rolf et al. Use of bronchoalveolar lavage to diagnose acute diffuse pneumonia in the immunocompromised host. The Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 154, n. 4, p. 604-610, Oct. 1986.
- 58 SULLIVAN, Keith M. Current status of bone marrow transplantation. Transplantation Proceedings, E. Norwalk, v. 21, n. 3, Suppl. 1, p. 41-50, June 1989.
- 59 SULLIVAN, Keith M.; SHULMAN, Howard M. Chronic graft-v-host disease, obliterative bronchiolitis and graft-versus-leukemia effect: case histories. Transplantation Proceedings, E. Norwalk, v. 21, n. 3, Suppl. 1, p. 51-62, June 1989.
- 60 THOMAS, E. Donnal. Bone marrow transplantation in hematologic malignancies. Hospital Practice, New York, v. 22, n. 2, p. 77-91, Feb. 1987.
- 62 THURLBECK, Willian M. Pathology of the lung. New York : Thieme Medical Publishers, 1988. 832 p.
- 63 TUTSCHKA, Peter J. Complications of bone marrow transplantation. American Journal of the Medical Sciences, Hagerstown, v. 294, n. 2, p. 86-90, Aug. 1987.
- 64 VALTEAU, D.; HARTMANN, O.; BENHAMOV, E. et al. Nonbacterial nonfungal interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation in children treated with high dose chemotherapy without total body irradiation. Transplantation, Baltimore, v. 45, n. 4, p. 737-740, Apr. 1988.

- 65 WATSON, J. Graham. Problems of infection after bone marrow transplantation. Journal of Clinical Pathology, London, v. 36, n. 6, p. 683-692, June 1983.
- 66 WARNOCK, D.W.; RICHARDSON, M.D. Fungal infection in the compromised patient. 2. ed. Chichester : John Wiley, 1991. 371 p.
- 67 WEIDEN, Paul; SALE, George; SHULMAN, Howard M. Human marrow transplantation : an overview. In : SALE, G.E.; SHULMAN, H.M. The Pathology of bone marrow transplantation. New York : Masson, 1984. p. 1-10.
- 68 WEINER, Roy S.; BORTIN, Mortimer M.; GALE, Robert Peter et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation : Assessment of risk factors. Annals of Internal Medicine, Philadelphia, v. 104, n. 2, p. 168-175, Feb. 1986.
- 69 WEINER, R. S.; DICKE, K. A. Risk factors for interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : a preliminary report. Transplantation Proceedings, E. Norwalk, v. 19, n. 1, p. 2639-2642, Feb. 1987.
- 70 WINGARD, John R.; SASTRIN, Mark B.; VRIESENDORP, Huibert M. et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. Transplantation, Baltimore, v. 46, n. 1, p. 61-65, July 1988.
- 71 WYATT, S.E.; NUNN, P.; HOWS, J.M. et al. Airways obstruction associated with graft-v-host disease after bone marrow transplantation. Thorax, London, v. 39, n. 12, p. 887-894, Dec. 1984.
- 72 ZAIA, J.A.; KOVACS, A.; FORMAN, S.J. Human Cytomegalovirus associated pneumonitis : pathogenesis, prevention and treatment. Transplantation Proceedings, E. Norwalk, v. 19, n. 6, p. 125-131, Dec. 1987.